

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-513400

(P2022-513400A)

(43)公表日 令和4年2月7日(2022.2.7)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	Z N A 4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/65 (2017.01)	A 6 1 K 47/65	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	4 C 0 8 5
A 6 1 K 38/07 (2006.01)	A 6 1 K 38/07	4 H 0 4 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全267頁) 最終頁に続く

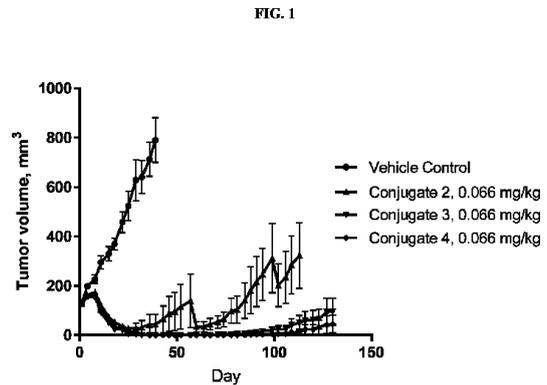
(21)出願番号	特願2021-548532(P2021-548532)	(71)出願人	506226212
(86)(22)出願日	令和1年10月29日(2019.10.29)		メルサナ セラピューティクス インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和3年6月21日(2021.6.21)		アメリカ合衆国、マサチューセッツ州、ケンブリッジ、メモリアル ドライブ 8 4 0
(86)国際出願番号	PCT/US2019/058586	(74)代理人	100102978
(87)国際公開番号	WO2020/092385		弁理士 清水 初志
(87)国際公開日	令和2年5月7日(2020.5.7)	(74)代理人	100102118
(31)優先権主張番号	62/751,945		弁理士 春名 雅夫
(32)優先日	平成30年10月29日(2018.10.29)	(74)代理人	100160923
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 山口 裕孝
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74)代理人	100142929
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ペプチド含有リンカーを有するシステイン操作抗体 - 薬物コンジュゲート

(57)【要約】

本開示は、概して、ペプチド含有リンカーを含むシステイン操作抗体 - 薬物コンジュゲート、ならびにこれらのコンジュゲートを治療薬および/または診断薬として使用する方法に関する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

システム操作ターゲティング部分と、前記ターゲティング部分に共有結合した 1 つ以上のリンカー - 薬物部分とを含む、コンジュゲートであり、各リンカー - 薬物部分が、多官能性リンカーを含み、前記多官能性リンカーが、各薬物ユニットに対する放出可能アセンブリユニットの仲介を介して、前記システム操作ターゲティング部分を 1 つ以上の薬物ユニットに連結し、親水基を各リンカー - 薬物部分の前記薬物ユニットに連結し、前記放出可能アセンブリユニットが、前記システム操作ターゲティング部分によって標的とされる標的部位の近くで遊離薬物を放出することができ、多官能性リンカーが、前記システム操作ターゲティング部分と前記親水基との間にペプチド部分を含み、前記ペプチド部分が、少なくとも 2 つのアミノ酸を含む、コンジュゲート。

10

【請求項 2】

前記システム操作ターゲティング部分が、前記多官能性リンカーに連結されているシステムを含む、請求項 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 3】

前記システム操作ターゲティング部分が、タンパク質ベースの認識分子 (PBRM) である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

前記 PBRM が、抗体または抗体断片である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【請求項 5】

前記 PBRM が、抗体または抗体断片であり、軽鎖 V205C を含み、前記 PBRM が、前記軽鎖 V205C を介して前記多官能性リンカーに連結されている、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

前記ペプチド部分が、3 ~ 約 10 個のアミノ酸を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 7】

前記ペプチド部分が、少なくとも 4 つのアミノ酸または少なくとも 5 つのアミノ酸を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

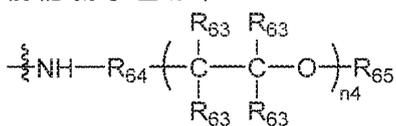
30

【請求項 8】

前記親水基が、ポリエーテルまたはその誘導体を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 9】

前記親水基が、



40

を含み、式中、

n_4 は、1 ~ 約 25 の整数であり、

各 R_{63} は独立して、-H または C₁-8 アルキルであり、

R_{64} は、結合または C₁-8 アルキルリンカーであり、

R_{65} は、-H、C₁-8 アルキルまたは -(CH₂) _{n_2} COOR₆₂ であり、

R_{62} は、-H または C₁-8 アルキルであり、

n_2 は、1 ~ 約 5 の整数である、

前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 10】

前記親水基が、ポリエチレングリコールを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコン

50

ジュゲート。

【請求項 1 1】

前記親水基が、約 6 ~ 約 24 個の PEG サブユニットを有するポリエチレングリコールを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 2】

前記親水基が、約 6 ~ 約 12 個の PEG サブユニットを有するポリエチレングリコールを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 3】

前記親水基が、約 8 ~ 約 12 個の PEG サブユニットを有するポリエチレングリコールを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 1 4】

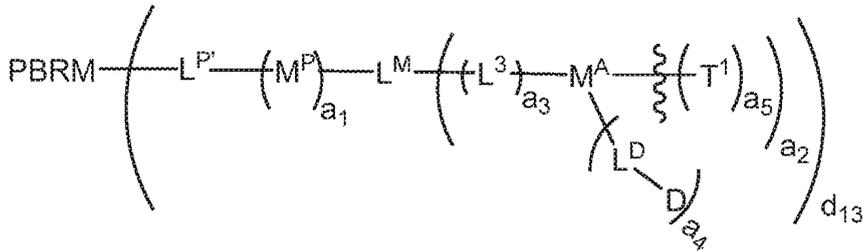
システイン操作ターゲティング部分と、前記ターゲティング部分に共有結合した 1 つ以上のリンカー - 薬物部分とを含む、コンジュゲートであり、

各リンカー - 薬物部分が、多官能性リンカーを含み、前記多官能性リンカーが、各薬物ユニットに対する放出可能アセンブリユニットの仲介を介して、前記システイン操作ターゲティング部分を 1 つ以上の薬物ユニットに連結し、ポリアルコールまたはその誘導体を各リンカー - 薬物部分の前記薬物ユニットに連結し、前記放出可能アセンブリユニットが、前記システイン操作ターゲティング部分によって標的とされる標的部位の近くで遊離薬物を放出することができる、コンジュゲート。

【請求項 1 5】

20

式 (I) のコンジュゲートであって、



(I)

30

式中、

a_1 は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、

a_2 は、3 であり、

a_3 は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、

a_4 は、1 ~ 約 5 の整数であり、

a_5 は、1 ~ 3 の整数であり、

d_{13} は、1 ~ 約 6 の整数であり、

PBRM は、タンパク質ベースの認識分子を意味し、前記 PBRM は、操作されたシステインを含み、

40

$L^{P'}$ は、前記 PBRM の前記操作されたシステインを M^P に連結する二価リンカー部分であり、そのうち対応する一価部分 L^P は、前記 PBRM の前記操作されたシステインの官能基と共有結合を形成することができる官能基 W^P を含有し、

M^P は、存在する場合、ストレッチャーユニットであり、

L^M は、三価リンカーであり、

L^3 は、存在する場合、カルボニル含有部分であり、

MA は、少なくとも 2 つのアミノ酸を含有するペプチド部分を含み、

T^1 は、親水基であり、 T^1 と MA との間の

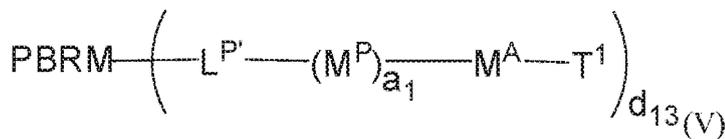
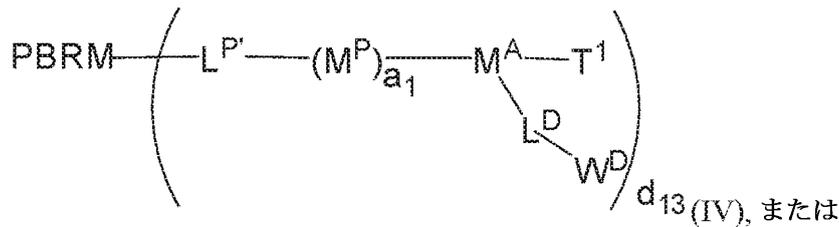
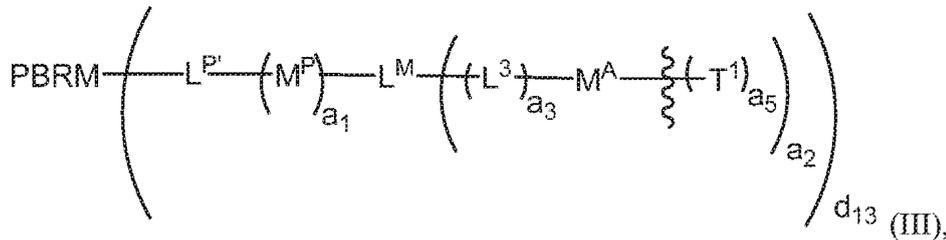
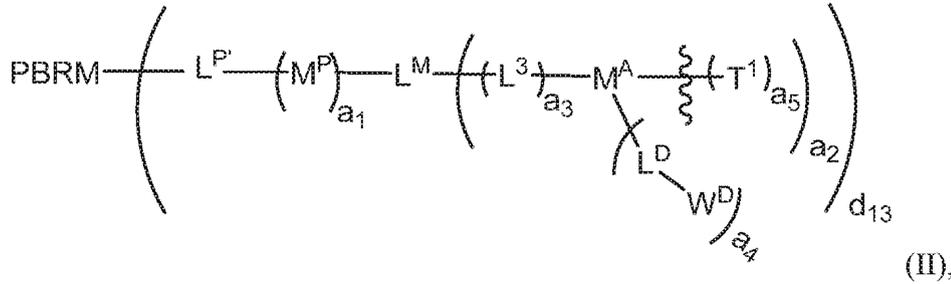
50



は、T¹ およびM^Aの直接的または間接的結合を意味し、
Dの各出現は独立して、約5 kDa以下の分子量を有する治療剤であり、
L^Dの各出現は独立して、DをM^Aに連結する二価リンカー部分であり、少なくとも1つ
の開裂可能結合を含み、これにより前記結合が破壊されると、Dがその意図される治療効
果のために活性形態で放出される、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項16】

式(I I) ~ (V)のいずれかである、ペプチド含有スキャフォールドであって、



式中、

a₁は、存在する場合、0 ~ 1の整数であり、

a₂は、存在する場合、3であり、

a₃は、存在する場合、0 ~ 1の整数であり、

a₄は、存在する場合、1 ~ 約5の整数であり、

a₅は、存在する場合、1 ~ 3の整数であり、

d₁₃は、1 ~ 6の整数であり、

PBRMは、タンパク質ベースの認識分子を意味し、前記PBRMは、操作されたシステ
インを含み、

L^{P'}は、前記PBRMの前記操作されたシステインをM^Pに連結する二価リンカー部分
であり、そのうち対応する一価部分L^Pは、前記PBRMの前記操作されたシステインの
官能基と共有結合を形成することができる官能基W^Pを含有し、

M^Pは、存在する場合、ストレッチャーユニットであり、

10

20

30

40

50

L M は、三価リンカーであり、 a_2 は、3 であり、
 L 3 は、存在する場合、カルボニル含有部分であり、
 M A は、少なくとも2つのアミノ酸を含有するペプチド部分を含み、
 T 1 は、親水基であり、T 1 と M A との間の



は、T 1 および M A の直接的または間接的結合を意味し、
 W D の各出現は独立して、約 5 k D a 以下の分子量を有する治療剤 (「D」) の官能基と
 共有結合を形成することができる官能基であり、 10

L D の各出現は独立して、W D または D を M A に連結する二価リンカー部分であり、L D
 は、少なくとも1つの開裂可能結合を含み、これにより前記結合が破壊されると、D がそ
 の意図される治療効果のために活性形態で放出される、ペプチド含有スキャフォールド。

【請求項 17】

前記 P B R M が、軽鎖 V 2 0 5 C を含む抗体または抗体断片であり、前記 P B R M が、前
 記軽鎖 V 2 0 5 C を介して L P に連結される、前記請求項のいずれか一項に記載のコン
 ジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 18】

L 3 が、存在する場合、 $-X-C_1-1_0$ アルキレン $-C(O)-$ を含み、X が L M に直
 接連結されており、式中、X は、 CH_2 、O、または NR_5 であり、 R_5 は、 $-H$ 、 C_1
 -6 アルキル、 C_6-1_0 アリール、 C_3-8 シクロアルキル、 $COOH$ 、または COO
 $-C_1-6$ アルキルである、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはス
 キャフォールド。 20

【請求項 19】

L 3 が、存在する場合、 $-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ または $-CH_2-(CH_2)$
 $)_v-C(O)-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ であり、式中、各 v は独立して、1
 ~ 10 の整数である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャ
 フォールド。

【請求項 20】

L 3 が、存在する場合、 $-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ または $-(CH_2)_2-C(O)$
 $-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ である、前記請求項のいずれか一項に記載のコン
 ジュゲートまたはスキャフォールド。 30

【請求項 21】

各 v が独立して、1 ~ 6 もしくは 2 ~ 4 の整数であるか、または 2 である、前記請求項の
 いずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 22】

a_4 が、1、2、または 3 である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートま
 たはスキャフォールド。

【請求項 23】

d_{13} が、2、4 または 6 である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートま
 たはスキャフォールド。 40

【請求項 24】

各 W P が、存在する場合、独立して、

(1)	(2)	(3)
(4)	(5)	(6)
(7)	(8)	(9)
(10)	(11)	(12)
(13)	(14)	(15)

10

20

であり、式中、

環 B は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

30

R^{1K} は、脱離基であり、

R^{1A} は、硫黄保護基であり、

R^{2J} は、-H、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、または炭素環式部分であり、

R^{3J} は、C₁-6アルキルであり、Z₁、Z₂、Z₃、および Z₇ の各々は独立して、炭素または窒素原子である、

前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

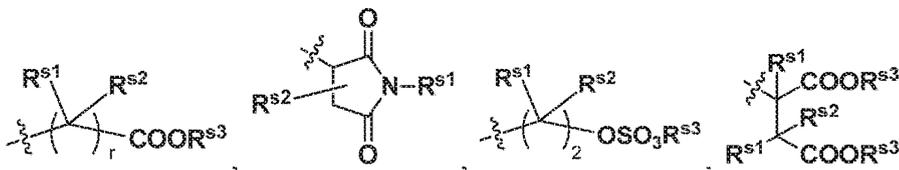
【請求項 25】

R^{1K} が、ハロまたは RC(O)O- であり、式中、R は、-H、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

40

【請求項 26】

R^{1A} が、



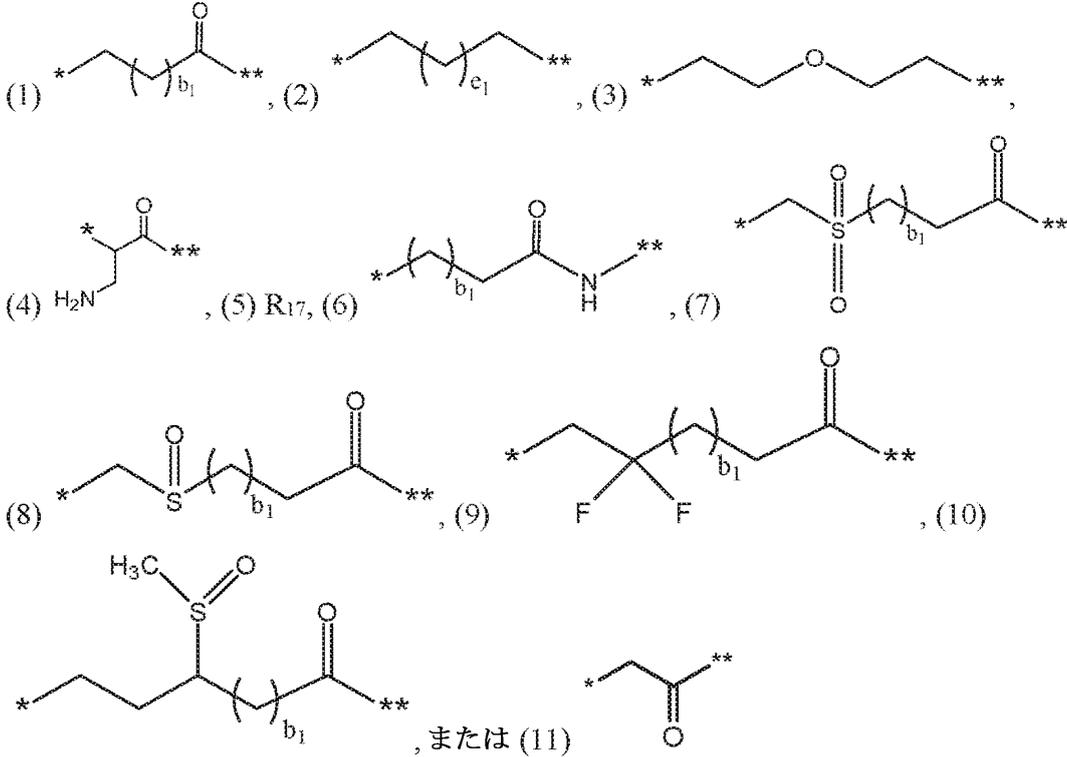
であり、式中、r は、1または2であり、R^{s1}、R^{s2}、および R^{s3} の各々は、-H、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である、前記請求

50

項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 27】

M^P が、存在する場合、-(Z₄)-[(Z₅)-(Z₆)]_z-であり、Z₄が、L^P またはL^Pに連結されており、Z₆が、L^Mに連結されており、式中、zは、1、2、または3であり、Z₄は、



10

20

であり、式中、*は、L^P またはL^Pへの結合を意味し、**は、存在する場合はZ₅ もしくはZ₆への、またはZ₅およびZ₆が両方とも存在しない場合はL^Mへの結合を意味し、

30

b₁は、0~6の整数であり、

e₁は、0~8の整数であり、

R₁₇は、C₁-10アルキレン、C₁-10ヘテロアルキレン、C₃-8シクロアルキレン、O-(C₁-8アルキレン、アリーレン、-C₁-10アルキレン-アリーレン、-アリーレン-C₁-10アルキレン、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)、-(C₃-8シクロアルキレン-C₁-10アルキレン、4~14員ヘテロシクロアルキレン、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁-10アルキレン、-C₁-10アルキレン-C(=O)、-C₁-10ヘテロアルキレン-C(=O)、-C₃-8シクロアルキレン-C(=O)、-O-(C₁-8アルキル)-C(=O)、-アリーレン-C(=O)、-C₁-10アルキレン-アリーレン-C(=O)、-アリーレン-C₁-10アルキレン-C(=O)、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-C(=O)、-(C₃-8シクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-C(=O)、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-C(=O)、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C(=O)、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-C(=O)、-C₁-10アルキレン-NH、-C₁-10ヘテロアルキレン-NH、-C₃-8シクロアルキレン-NH、-O-(C₁-8アルキル)-NH、-アリーレン-NH、-C₁-10アルキレン-アリーレン-NH、-アリーレン-C₁-10アルキレン-NH、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-NH、-(C₃-8シクロアル

40

50

キレン) - C₁-10アルキレン-NH-、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-NH-、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-NH-、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-NH-、-C₁-10アルキレン-S-、-C₁-10ヘテロアルキレン-S-、-C₃-8シクロアルキレン-S-、-O-C₁-8アルキル)-S-、-アリーレン-S-、-C₁-10アルキレン-アリーレン-S-、-アリーレン-C₁-10アルキレン-S-、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-S-、-(C₃-8シクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-S-、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-S-、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-S-、または-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁-C₁₀アルキレン-S-であり、

10

各Z₅は独立して、存在しない、R₅₇-R₁₇、またはポリエーテルユニットであり、各R₅₇は独立して、結合、NR₂₃、S、またはOであり、

各R₂₃は独立して、-H、C₁-6アルキル、C₆-10アリール、C₃-8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C₁-6アルキルであり、

各Z₆は独立して、存在しない、-C₁-10アルキル-R₃-、-C₁-10アルキル-NR₅-、-C₁-10アルキル-C(O)-、-C₁-10アルキル-O-、-C₁-10アルキル-S-、または-(C₁-10アルキル-R₃)g₁-C₁-10アルキル-C(O)-であり、

各R₃は独立して、-C(O)-NR₅-または-NR₅-C(O)-であり、

各R₅は独立して、-H、C₁-6アルキル、C₆-10アリール、C₃-8シクロアルキル、COOH、またはCOO-C₁-6アルキルであり、

20

g₁は、1~4の整数である、

前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

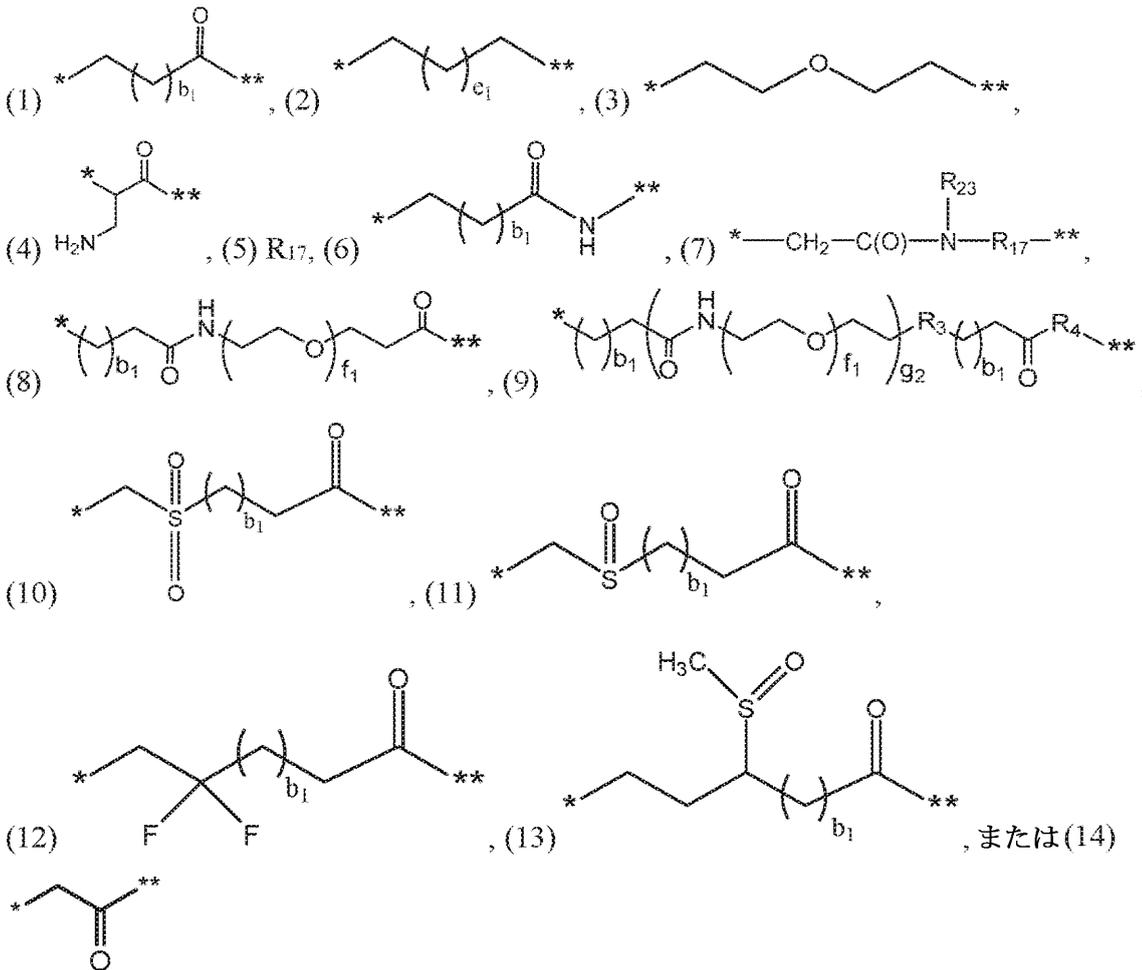
【請求項28】

M^Pが、存在する場合、

30

40

50



10

20

であり、式中、*は、L P 'または L P への結合を意味し、**は、L M への結合を意味し、

R₃は、-C(O)-NR₅または-NR₅-C(O)-であり、

R₄は、結合または-NR₅-(CR₂₀R₂₁)-C(O)-であり、

R₅は、-H、C₁-6アルキル、C₆-10アリール、C₃-8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C₁-6アルキルであり、

R₁₇は、C₁-10アルキレン、C₁-10ヘテロアルキレン、C₃-8シクロアルキレン、O-(C₁-8アルキレン、アリーレン、-C₁-10アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁-10アルキレン-、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-、-(C₃-8シクロアルキレン-C₁-10アルキレン-、4~14員ヘテロシクロアルキレン、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-、-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-C₁-10ヘテロアルキレン-C(=O)-、-C₃-8シクロアルキレン-C(=O)-、-O-(C₁-8アルキル)-C(=O)-、-アリーレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-アリーレン-C(=O)-、-アリーレン-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-C(=O)-、-(C₃-8シクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C(=O)-、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-NH-、-C₁-10ヘテロアルキレン-NH-、-C₃-8シクロアルキレン-NH-、-O-(C₁-8アルキル)-NH-、-アリーレン-NH-、-C₁-10アルキレン-アリーレン-NH-、-アリーレン-C₁-10アルキレン-NH-、-C

30

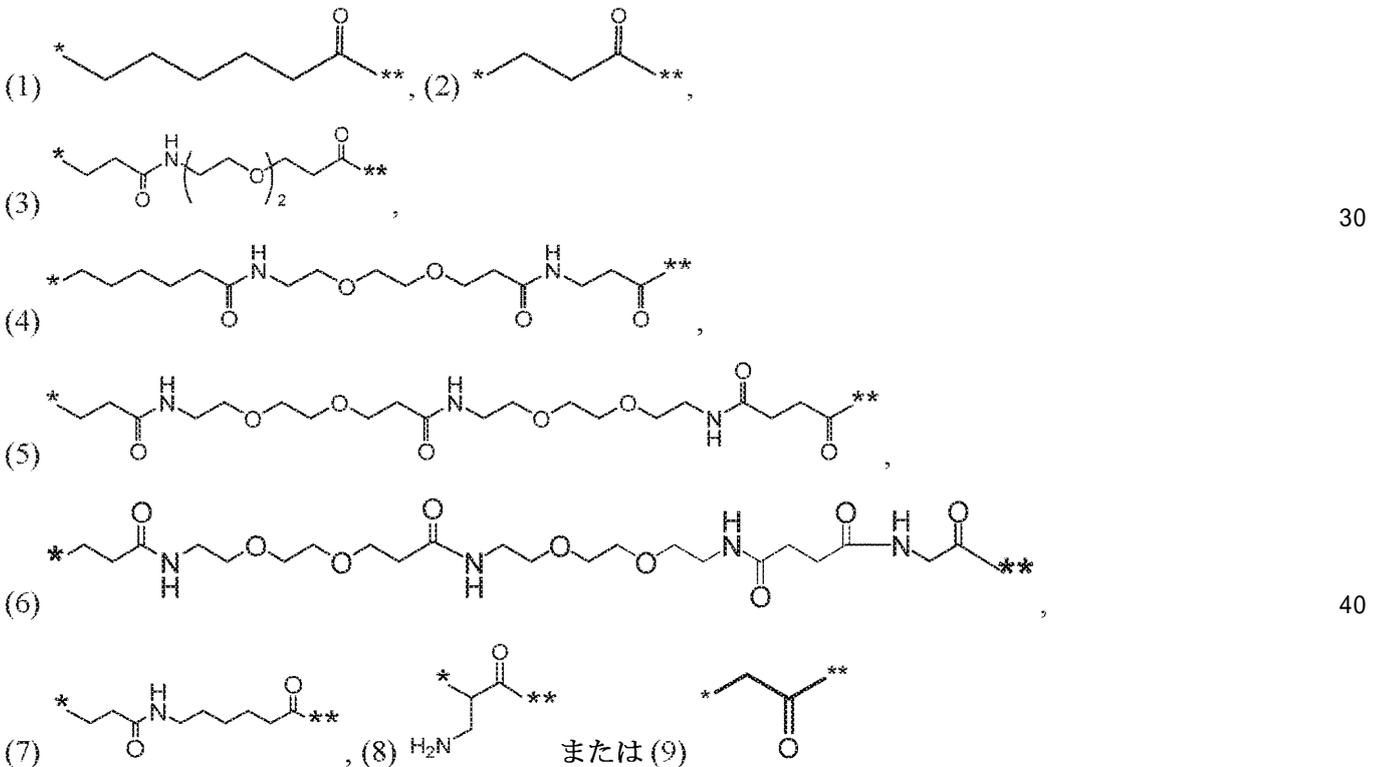
40

50

1 - 10 アルキレン - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - NH - 、 - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - NH - 、 - 4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン - NH - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - NH - 、 - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - NH - 、 - C₁ - 10 アルキレン - S - 、 - C₁ - 10 ヘテロアルキレン - S - 、 - C₃ - 8 シクロアルキレン - S - 、 - O - C₁ - 8 アルキル) - S - 、 - アリーレン - S - 、 - C₁ - 10 アルキレン - アリーレン - S - 、 - アリーレン - C₁ - 10 アルキレン - S - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - S - 、 - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - S - 、 - 4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン - S - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - S - 、 または - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - C₁ 0 アルキレン - S - であり、
 各 R₂₀ および R₂₁ は独立して、 - H、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール、ヒドロキシル化 C₆ - 10 アリール、ポリヒドロキシル化 C₆ - 10 アリール、5 ~ 12 員ヘテロ環、C₃ - 8 シクロアルキル、ヒドロキシル化 C₃ - 8 シクロアルキル、ポリヒドロキシル化 C₃ - 8 シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、
 各 R₂₃ は独立して、 - H、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール、C₃ - 8 シクロアルキル、- COOH、または - COO - C₁ - 6 アルキルであり、
 各 b₁ は独立して、0 ~ 6 の整数であり、
 e₁ は、0 ~ 8 の整数であり、
 各 f₁ は独立して、1 ~ 6 の整数であり、
 g₂ は、1 ~ 4 の整数である、
 前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 29】

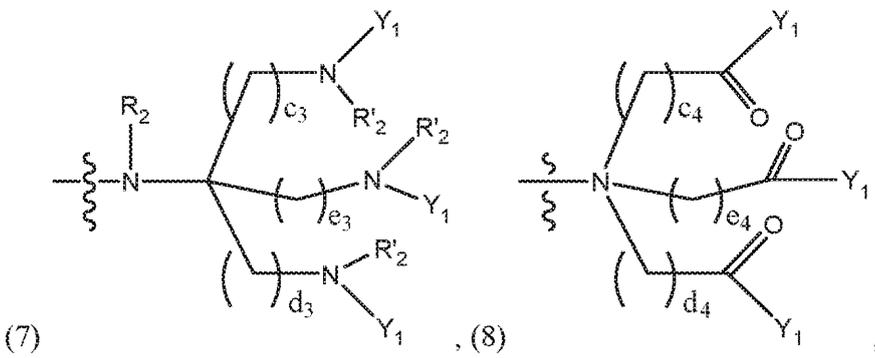
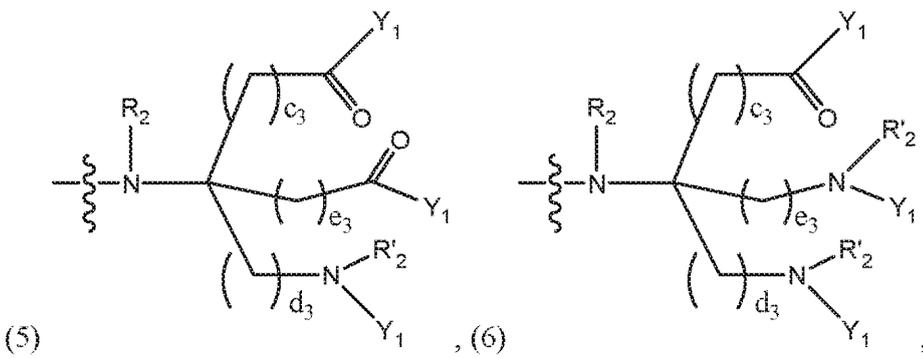
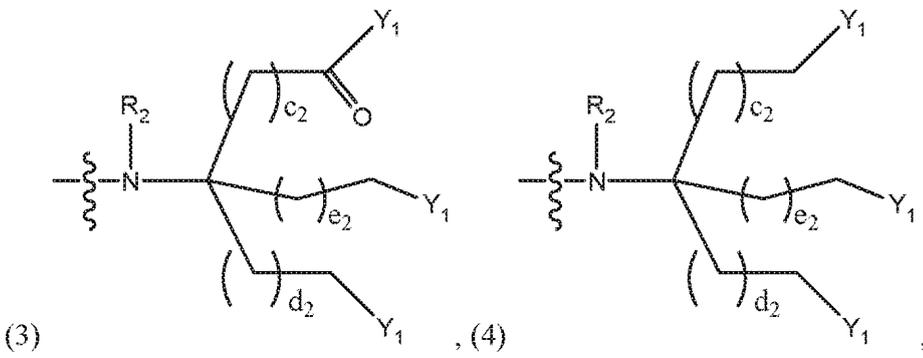
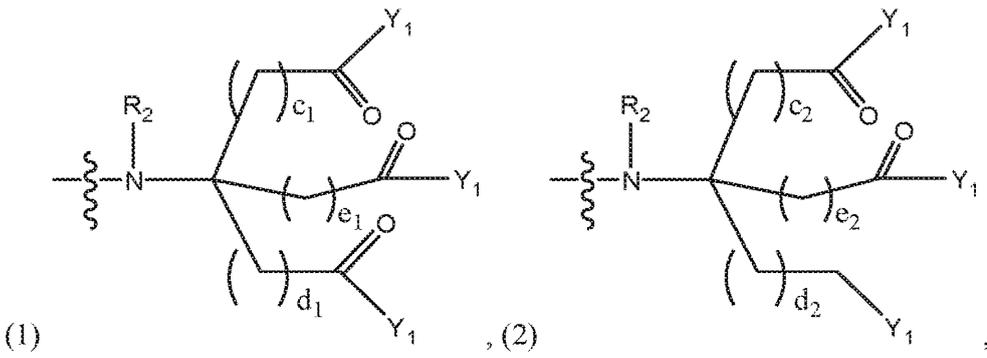
M^P が、存在する場合、



であり、式中、* は、L^P または L^P への結合を意味し、** は、L^M への結合を意味する、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 30】

a₂ が、3 であり、L^M が、



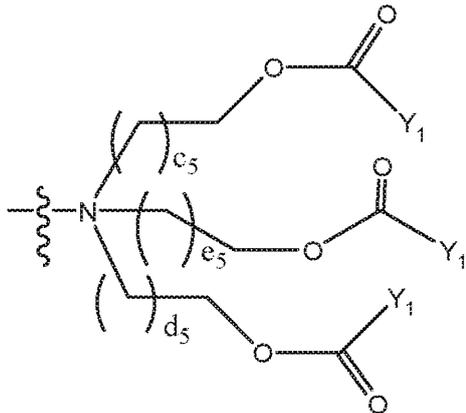
10

20

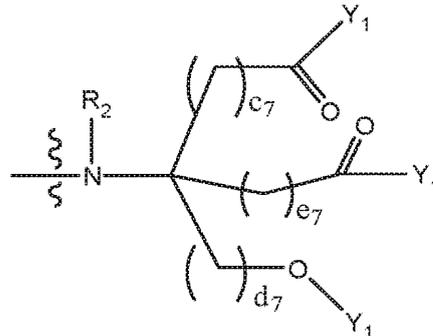
30

40

50

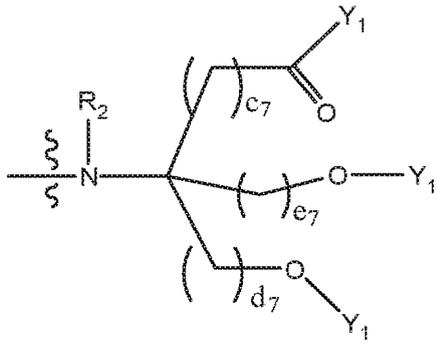


(9)

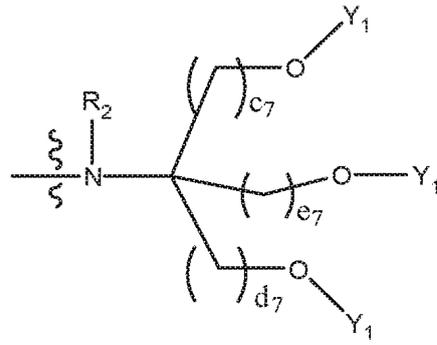


, (10)

10

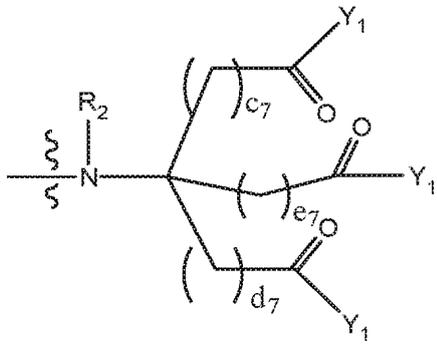


(11)

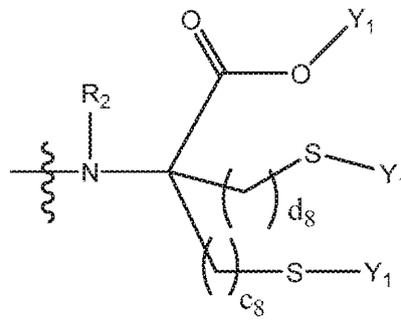


, (12)

20

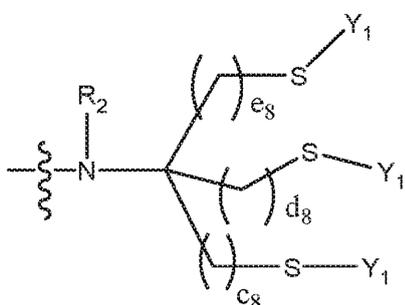


(13)

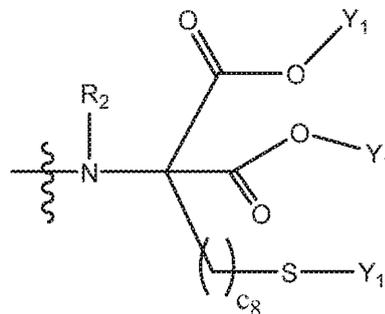


, (14)

30

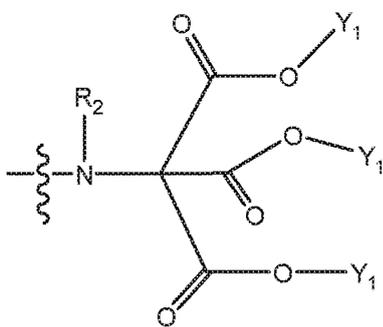


(15)

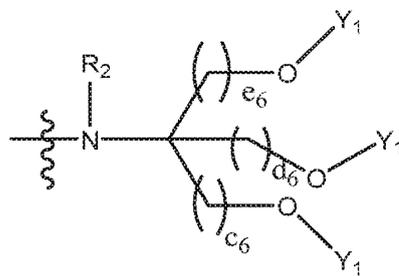


, (16)

40



(17)



,または (18)

50

であり、式中、

は、存在する場合は M^P への結合を、または M^P が存在しない場合は L^P もしくは $L^{P'}$ への結合を意味し、

Y_1 は、存在する場合は L^3 への結合を、または L^3 が存在しない場合は M^A への結合を意味し、

R_2 および R_2' は各々独立して、水素、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-19} 分岐鎖アルキル、置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、アリールオキシ、 C_{1-6} ヘテロアルコキシ、 C_{2-6} アルカノイル、置換されていてもよいアリールカルボニル、 C_{2-6} アルコキシカルボニル、 C_{2-6} アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されていてもよい C_{2-6} アルカノイル、置換されていてもよい C_{2-6} アルカノイルオキシ、置換されていてもよい C_{2-6} 置換アルカノイルオキシ、 $-COOH$ 、または $-COO-C_{1-6}$ アルキルであり、

c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 、 c_6 、 c_7 、および c_8 の各々は、独立して $0 \sim 10$ の範囲にある整数であり、

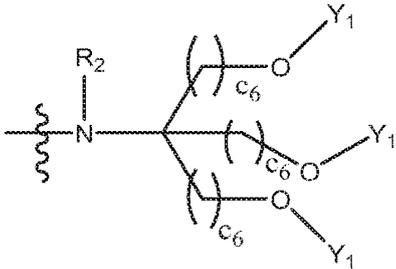
d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、 d_6 、 d_7 、および d_8 の各々は、独立して $0 \sim 10$ の範囲にある整数であり、

e_1 、 e_2 、 e_3 、 e_4 、 e_5 、 e_6 、 e_7 、および e_8 の各々は、独立して $0 \sim 10$ の範囲にある整数である、

前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 3 1】

a_2 が、3 であり、 L^M が、



である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 3 2】

M^A が、少なくとも約 5 つのアミノ酸を含むペプチド部分を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 3 3】

M^A が、多くとも約 10 個のアミノ酸を含むペプチド部分を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 3 4】

M^A が、グリシン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、システイン、およびそれらの組み合わせから選択される 3 ~ 約 10 個のアミノ酸を含むペプチド部分を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 3 5】

M^A が、少なくとも 4 つのグリシンおよび少なくとも 1 つのセリンを含むペプチド部分を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

【請求項 36】

MA が、少なくとも 4 つのグリシンおよび少なくとも 1 つのグルタミン酸を含むペプチド部分を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

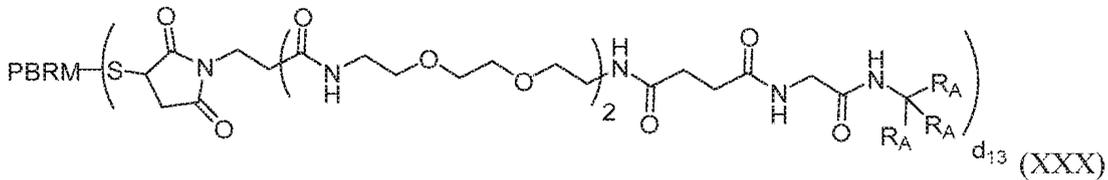
【請求項 37】

MA が、少なくとも 4 つのグリシン、少なくとも 1 つのセリン、および少なくとも 1 つのグルタミン酸を含むペプチド部分を含む、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはスキャフォールド。

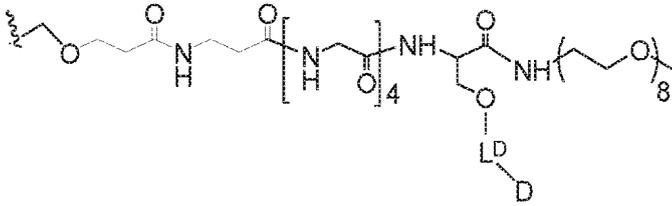
【請求項 38】

式 (XXX) のコンジュゲートであって、

10

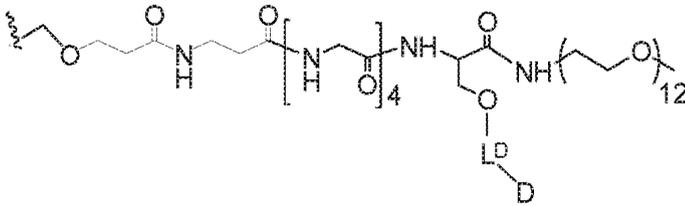


式中、各 RA は、



20

,または

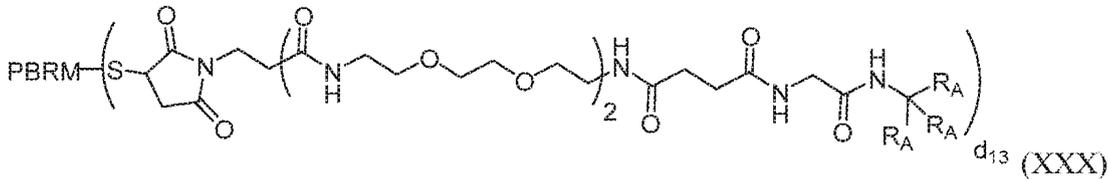


30

である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

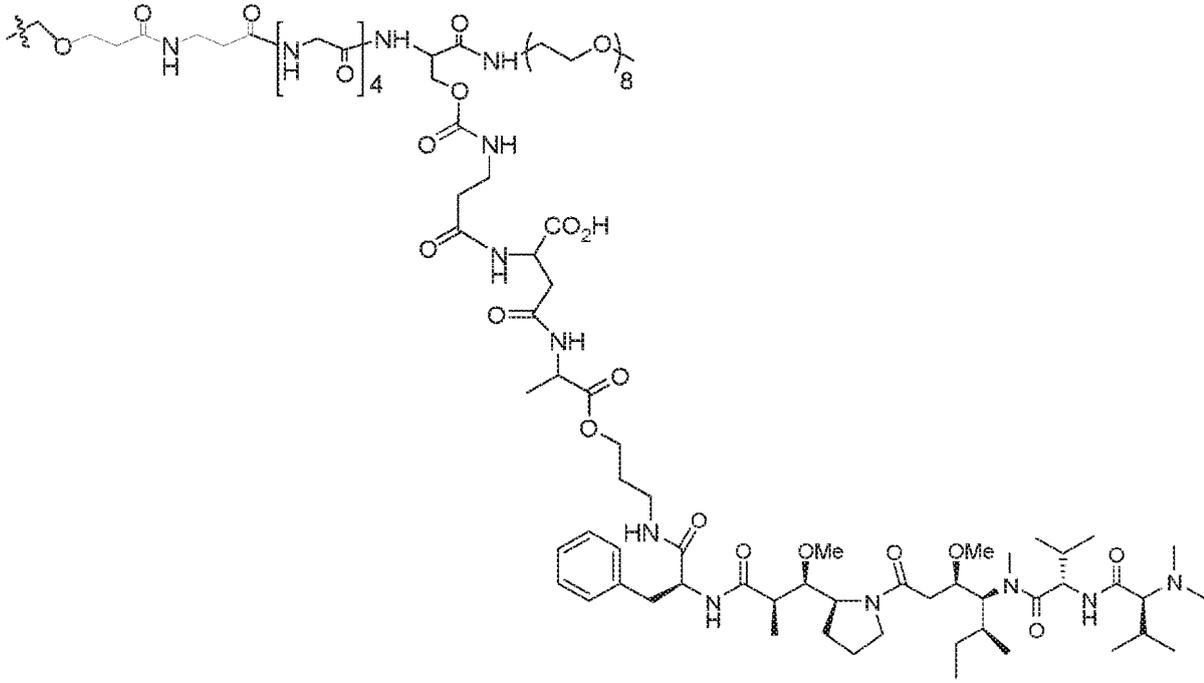
【請求項 39】

式 (XXX) のコンジュゲートであって、

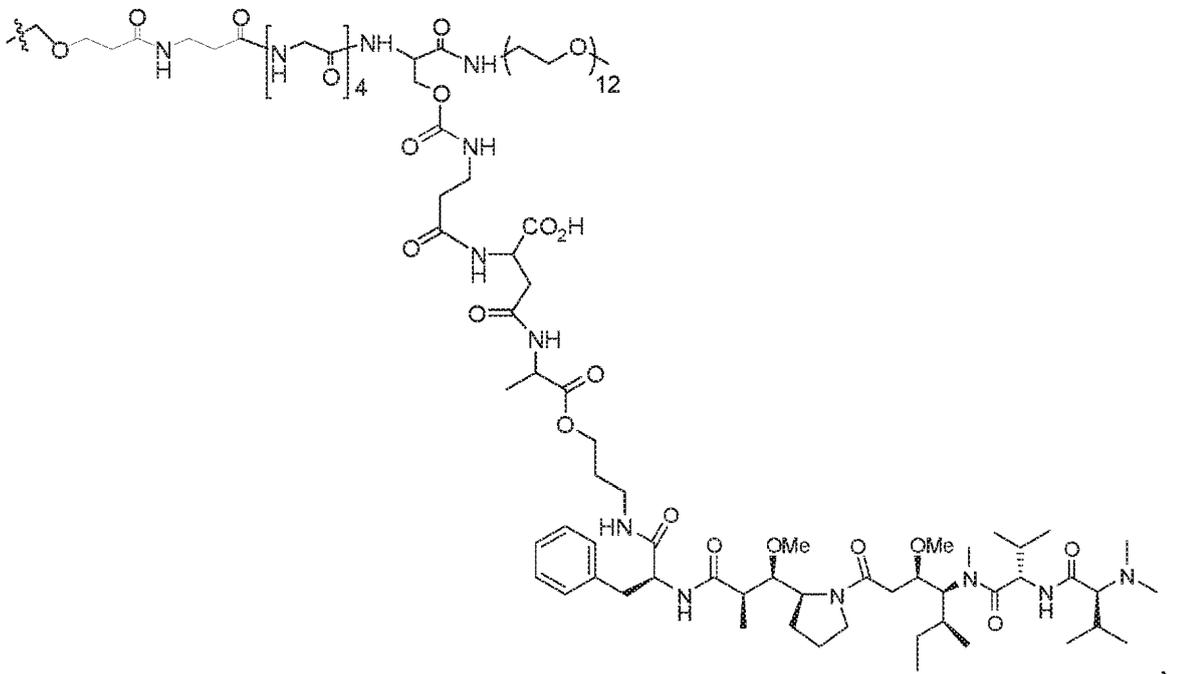


式中、各 RA は、

40



10

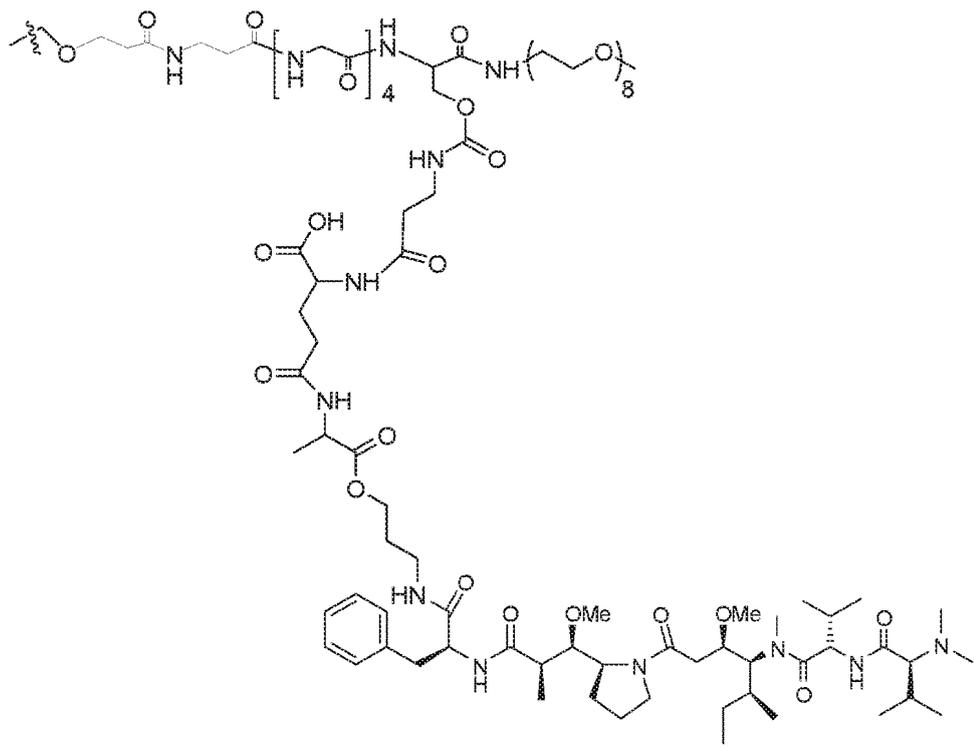


20

30

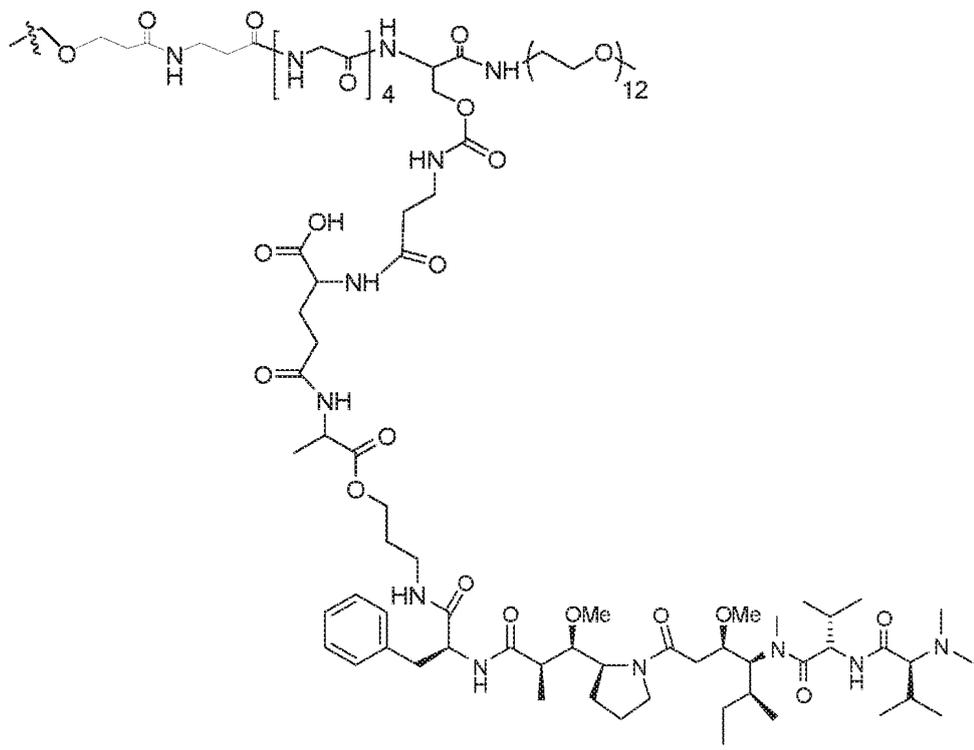
40

50



10

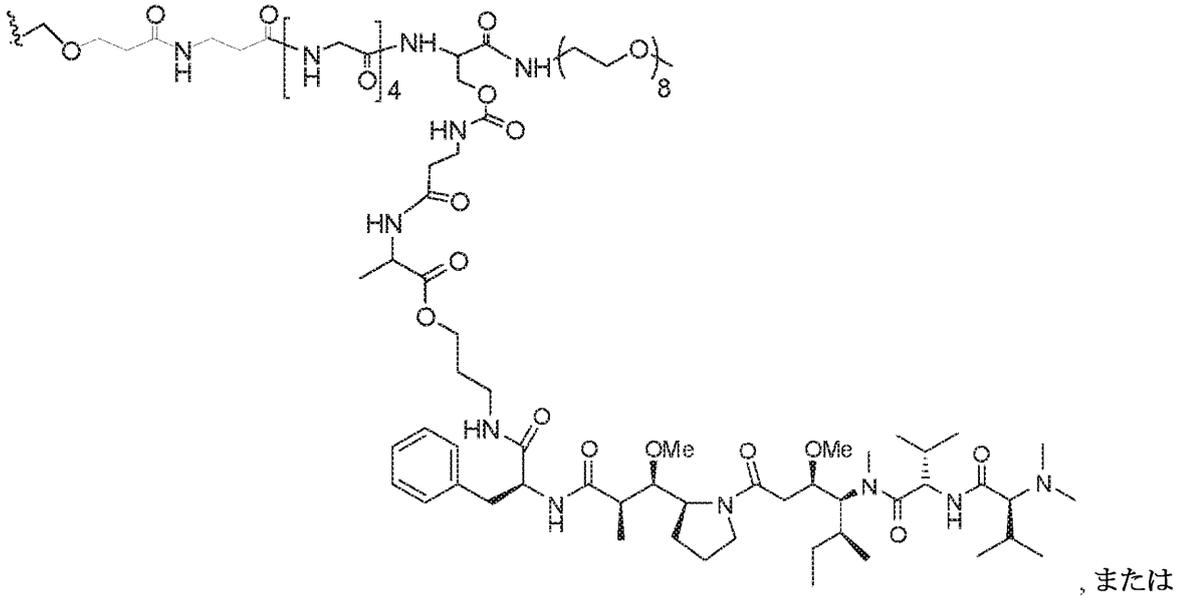
20



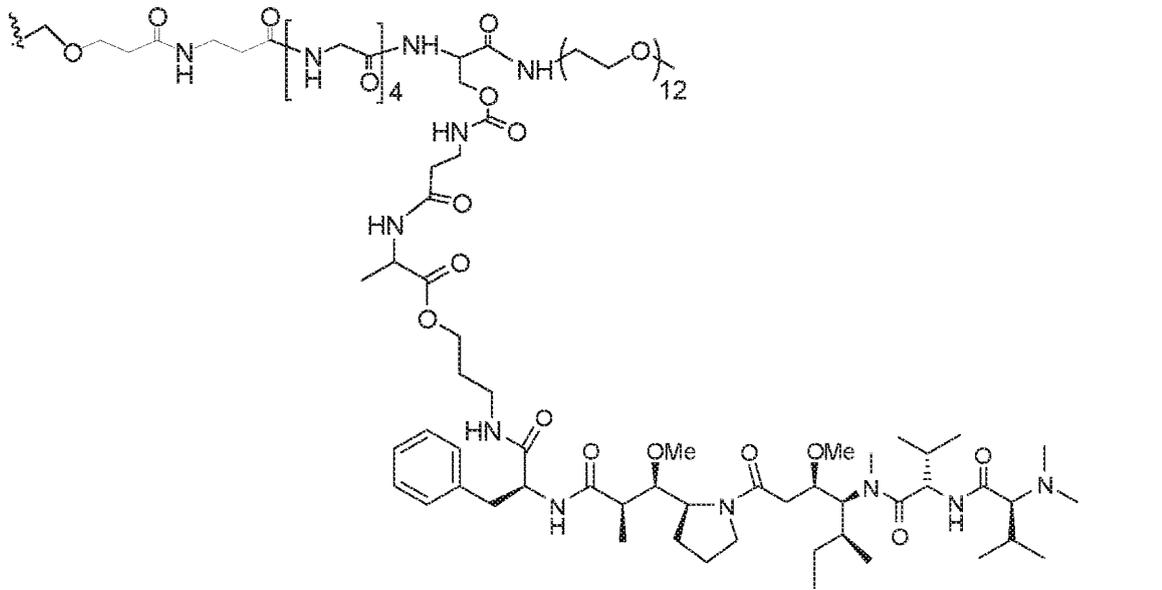
30

40

50



,または



20

30

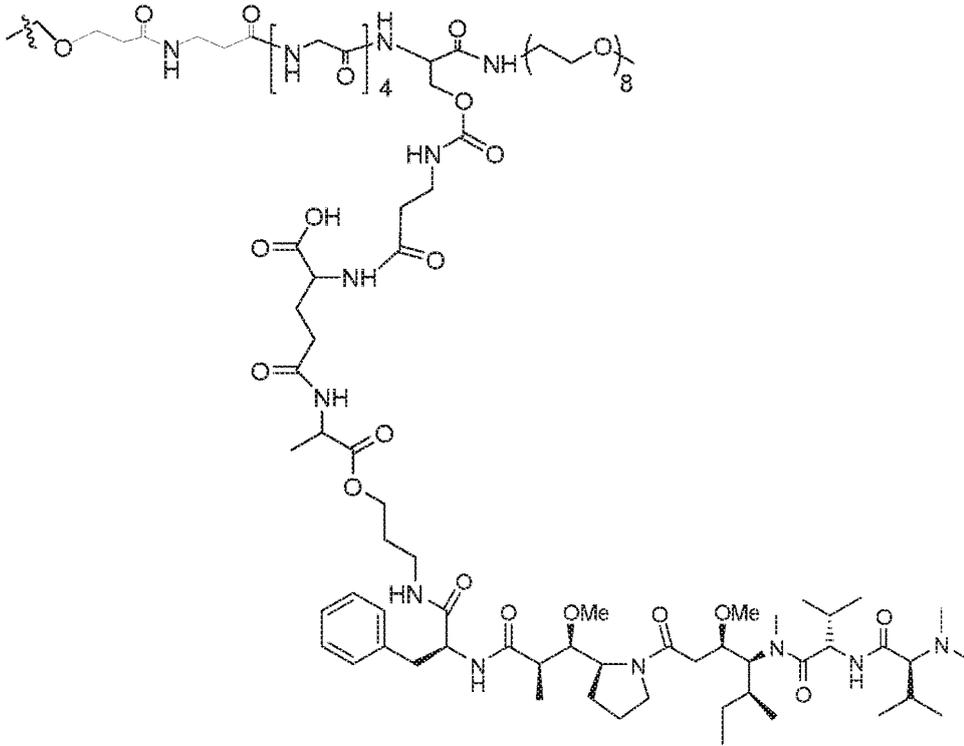
である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 40】

各 R_A が、

40

50



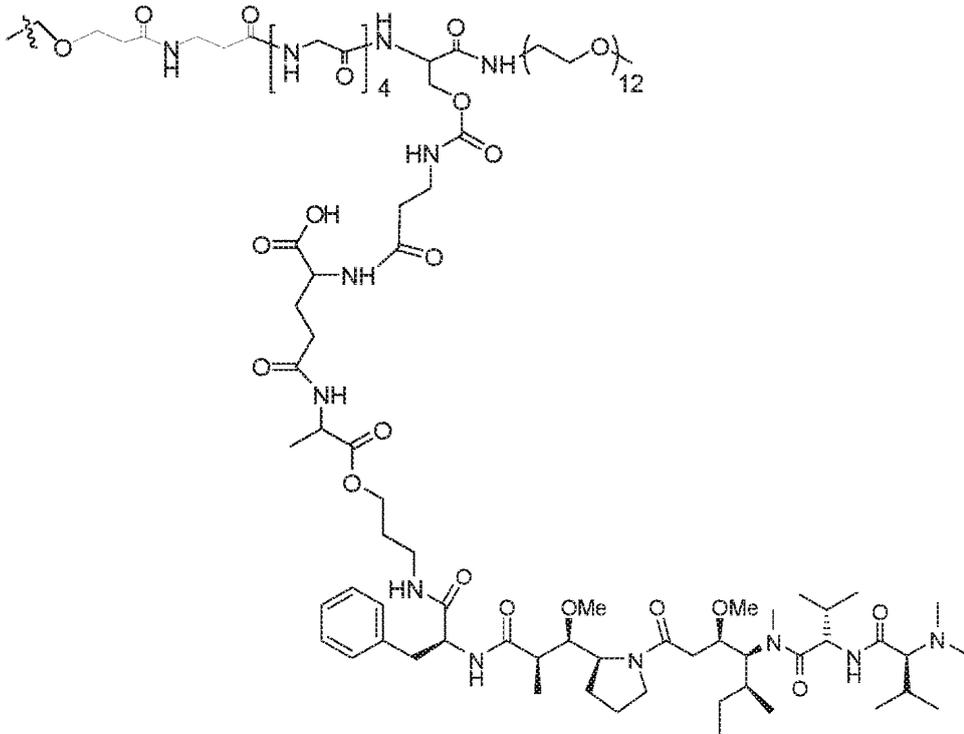
10

20

である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 1】

各 R A が、



30

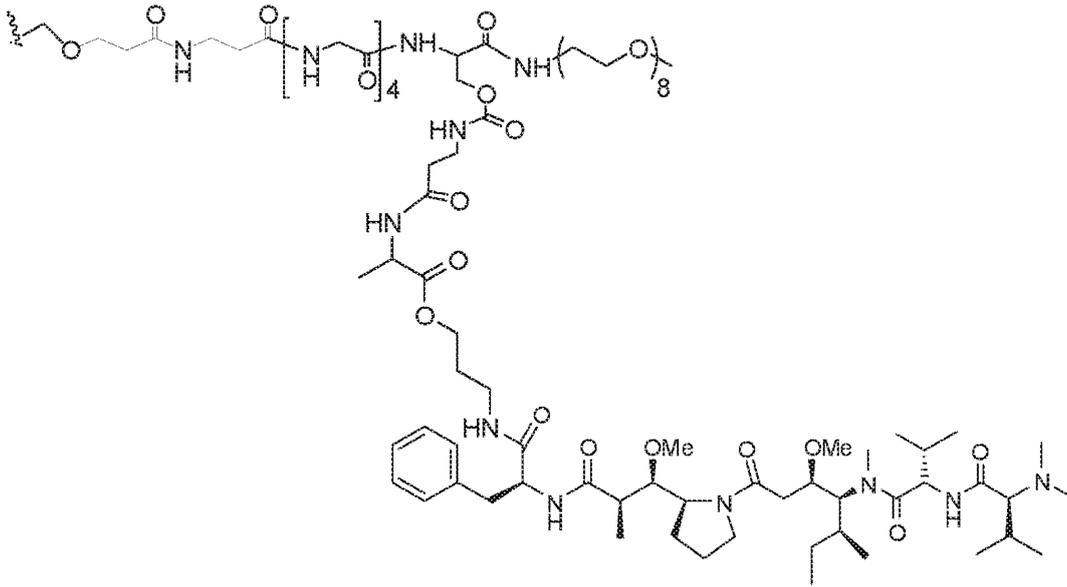
40

である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 2】

各 R A が、

50

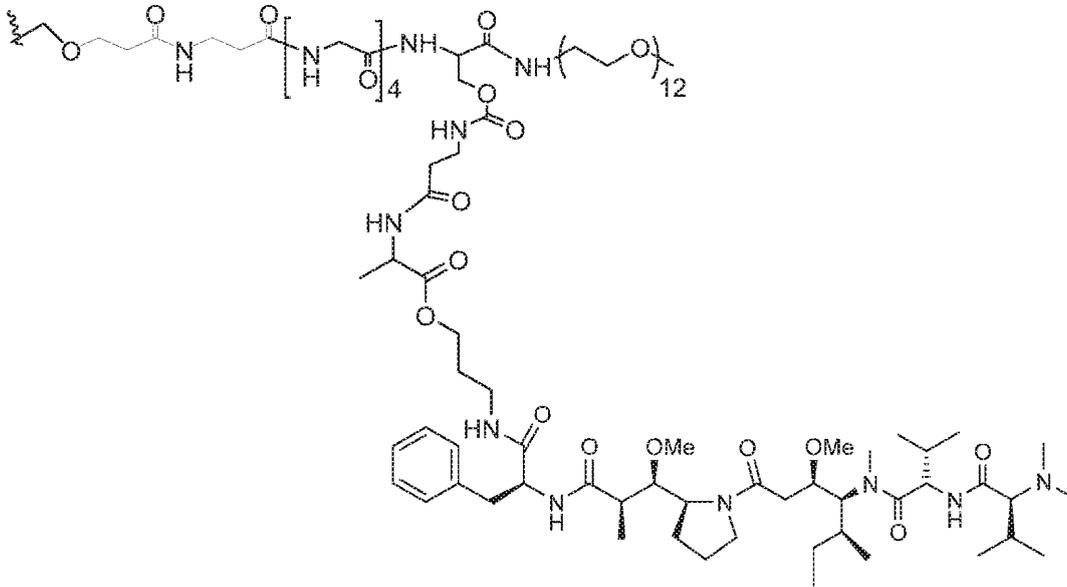


10

である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 3】

各 R A が、



20

30

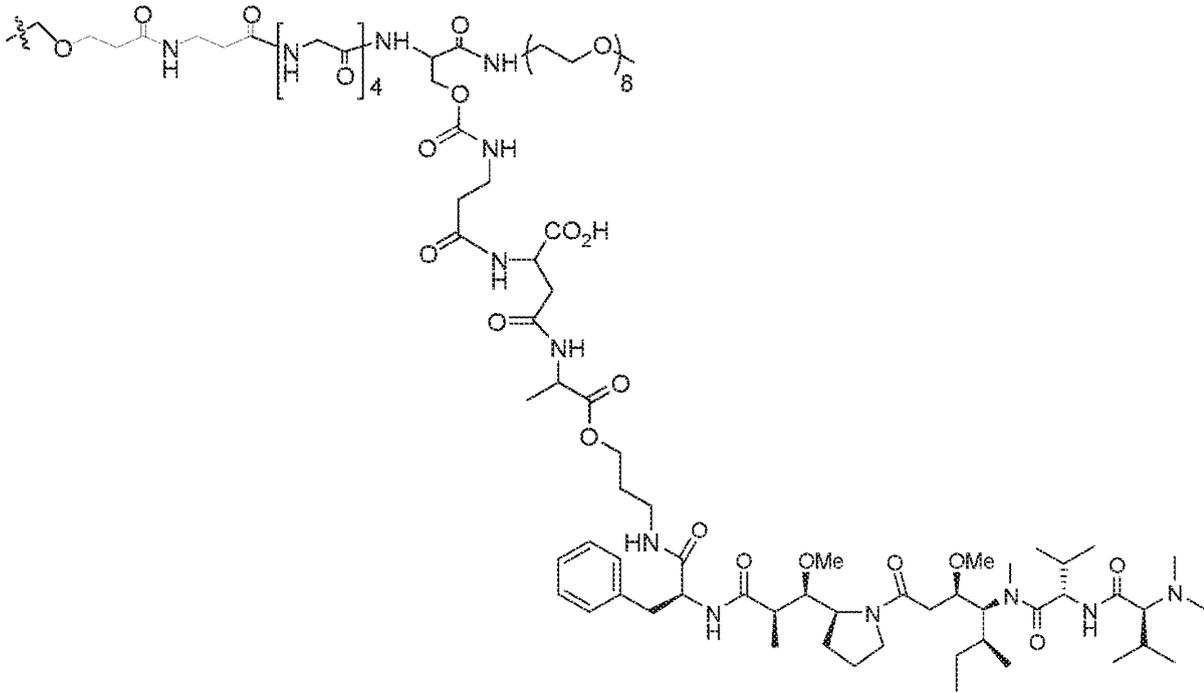
である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 4】

各 R A が、

40

50



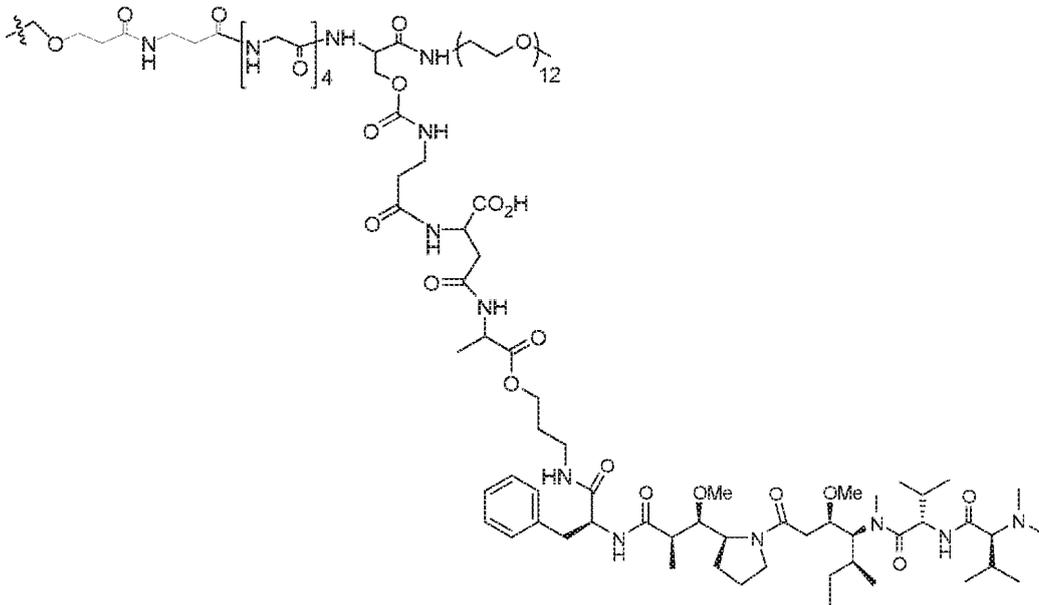
10

20

である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 5】

各 R A が、



30

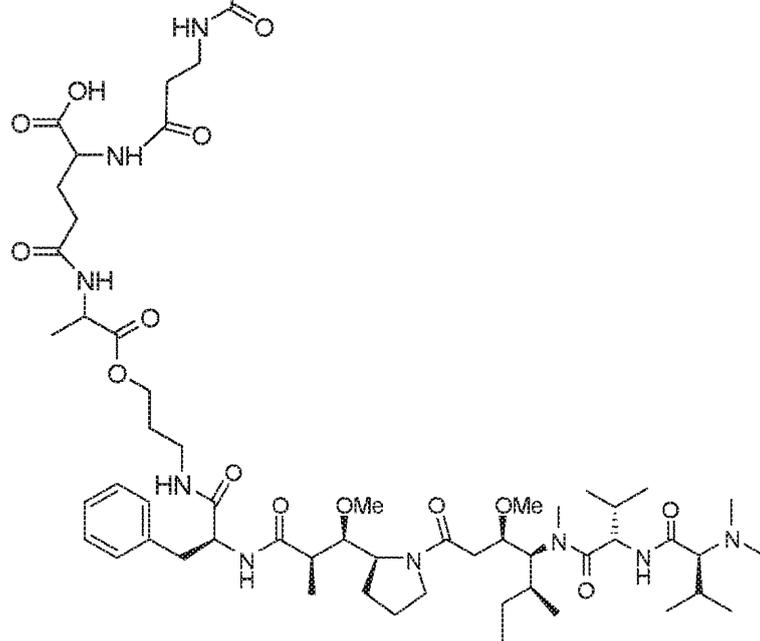
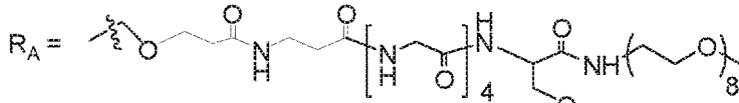
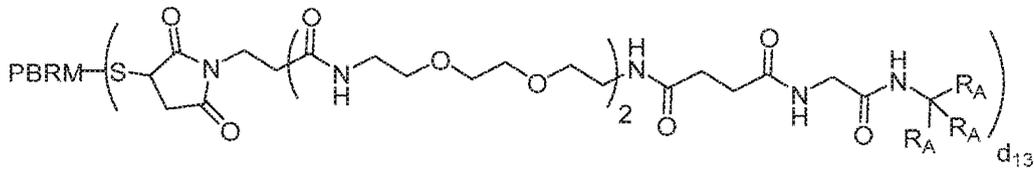
40

である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 6】

式 (X X X I I I - 5) のコンジュゲートであって、

50



(XXXIII-5)

式中、PBRMは、軽鎖V205Cを含む抗体または抗体断片であり、 d_{13} は、1～2の整数である、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲート。 30

【請求項47】

前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項48】

それを必要とする対象において、障害を治療する方法であって、前記対象に、前記請求項のいずれか一項に記載のコンジュゲートの有効量を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、35 USC § 119(e)の下で、2018年10月29日に出願された米国仮出願第62/751,945号の優先権および利益を主張する。この出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景

伝統的に、医薬品は主に、経口的に（固形ピルおよび液体として）または注射剤として分注される小分子からなっている。過去30年間で、製剤（すなわち、薬物送達の経路および/または速度を制御し、治療剤の必要とされる部位におけるその送達を可能にする組成 50

物)が、ますます一般的になり、かつ複雑化している。それにもかかわらず、新たな治療の開発、ならびにそれらを施すための機構に関する多くの問題および課題は、対処されないままである。いくつかの実施形態では、多くの薬物は一般的に、それらが体内の望ましい標的に到達する前に部分的分解に供されるか、または標的以外の組織中に蓄積するか、または短い半減期を有するため、限定された、またはそうでなければ低減された効力および治療効果を示す。

【0003】

したがって、薬物送達システムの分野における一つの目的は、生理学的もしくは化学的機構のいずれか、または両方を利用して、薬物を安定化し、かつ/または治療剤の半減期を延ばし、インビボ移送を制御することができるシステムを通して、身体の特異的に標的とされる領域に医薬をインタクトな状態で送達することである。

10

【0004】

抗体-薬物コンジュゲートは、標的特異的治療剤として開発された。様々な癌細胞表面抗原に対する抗体が、微小チューブリン阻害剤(マイタンシノイド、アウリスタチン、およびタキサンなど。例えば、米国特許第5,208,020号、同第5,416,064号、同第6,333,410号、同第6,441,163号、同第6,340,701号、同第6,372,738号、同第6,436,931号、同第6,596,757号、および同第7,276,497号(特許文献1~9)を参照のこと)、DNA(カリケアマイシン、ドキシソルピシン、およびCC-1065アナログなど。例えば、米国特許第5,475,092号、同第5,585,499号、同第5,846,545号、同第6,534,660号、同第6,756,397号、および同第6,630,579号(特許文献10~15)を参照のこと)が挙げられるがこれらに限定されない、異なる細胞傷害剤でコンジュゲートされてきた。これらの細胞傷害性薬物のいくつかの抗体-薬物コンジュゲートは、癌療法のための病院において積極的に研究されている(例えば、Ricart, A. D., and Tolcher, A. W., 2007, *Nature Clinical Practice*, 4, 245-255(非特許文献1)、Krop et al., 2010, *J. Clin. Oncol.*, 28, 2698-2704(非特許文献2)を参照のこと)。しかし、既存の抗体-薬物コンジュゲートは、いくつかの制限を示している。主要な制限は、標的とされる抗原の数が限定されていること、ならびに/またはアウリスタチン、メトトレキサート、ダウノルピシン、マイタンシノイド、タキサン、およびピンクリスチンのような癌薬物の細胞傷害性が比較的穏やかであることに起因して、標的部位に十分な濃度の薬物を送達することができないことである。所与の標的抗原に対するADC開発の成功は、抗体選択の最適化、リンカーの安定性、細胞傷害性薬物の効力、および抗体に対するリンカー-薬物コンジュゲーションの方法に依存する。

20

30

【0005】

共有結合を介して薬物部分を抗体にコンジュゲートすることは、一般的に、薬物部分が抗体上の多数の部位で結合している、分子の不均一混合物をもたらす。いくつかの実施形態では、細胞傷害性薬物は典型的には、抗体のリジンまたはシステイン残基を介して抗体にコンジュゲートされ、それによって不均一な抗体-薬物コンジュゲート混合物を生成してきた。反応条件に応じて、不均一混合物は典型的には、抗体上の様々な部位で結合した0~約8つの薬物部分の分布を含有する。分析および調製方法は、コンジュゲーション反応から生じる不均一混合物内のこれらの抗体薬物コンジュゲート種分子を分離および特性化するのに不十分である。加えて、コンジュゲーションプロセスは、反応条件の制御が困難なことに起因して、再生不可能である可能性がある。したがって、抗体薬物コンジュゲート種分子が特性化され得る、均一な抗体-薬物コンジュゲートを再生可能に生成することが必要である。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第5,208,020号

50

- 【特許文献2】米国特許第5,416,064号
- 【特許文献3】米国特許第6,333,410号
- 【特許文献4】米国特許第6,441,163号
- 【特許文献5】米国特許第6,340,701号
- 【特許文献6】米国特許第6,372,738号
- 【特許文献7】米国特許第6,436,931号
- 【特許文献8】米国特許第6,596,757号
- 【特許文献9】米国特許第7,276,497号
- 【特許文献10】米国特許5,475,092号
- 【特許文献11】米国特許第5,585,499号
- 【特許文献12】米国特許第5,846,545号
- 【特許文献13】米国特許第6,534,660号
- 【特許文献14】米国特許第6,756,397号
- 【特許文献15】米国特許第6,630,579号

10

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Ricart, A. D., and Tolcher, A. W., 2007, *Nature Clinical Practice*, 4, 245 - 255

【非特許文献2】Kropet al., 2010, *J. Clin. Oncol.*, 28, 2698 - 2704

20

【発明の概要】

【0008】

概要

本開示は、高い薬物負荷ならびに標的抗原への強い結合を示す、システイン操作ターゲティング部分 - 薬物コンジュゲートの特徴とする。いくつかの実施形態では、システイン操作ターゲティング部分は、タンパク質ベースの認識分子 (PBRM) である。

【0009】

いくつかの実施形態では、PBRMは、コンジュゲーション前に操作されたシステインを含む。好ましくは、システイン操作PBRMは、操作されたシステインなしのPBRMの1つ以上の構造的または機能的特徴を実質的に維持する。

30

【0010】

いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片は、操作された抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態では、システイン操作PBRMは、システイン操作抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片は、特定の位置に操作されたシステインを含み、対応する野生型抗体または抗体断片は、同じ位置にシステインを含まない。

【0011】

いくつかの実施形態では、PBRMは、操作されたシステイン (例えば、免疫グロブリンを操作することによって導入されるシステイン) を有する免疫グロブリンであり、操作されたシステインは、PBRMの折り畳みおよび集合を乱さず、PBRMの抗原結合およびエフェクター機能も変更しない。

40

【0012】

いくつかの実施形態では、コンジュゲーション時、PBRMは、操作されたシステインを介して (例えば、操作されたシステインのチオール基を介して)、1つ以上の薬物 (例えば、細胞傷害性薬物) にコンジュゲートされる。いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分は、操作されたシステインにおいて (例えば、操作されたシステインのチオール基において)、PBRMに連結される。いくつかの実施形態では、PBRMの1つ以上の構造的または機能的特徴は、コンジュゲーション時に実質的に維持される。いくつかの実施形態では、PBRMは、免疫グロブリンであり、コンジュゲーションは、免疫グロブリンの折り畳みおよび集合を乱さず、PBRMの抗原結合およびエフェクター機能も変更しな

50

い。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、リンカー - 薬物部分と P B R M との間の均一な化学量論を提供する（例えば、最大で 2 つのリンカー - 薬物部分が、各軽鎖中に操作されたシステインを有する各 P B R M にコンジュゲートされる）。

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、P B R M は、操作されたシステインを含む I g G 1、I g G 2 a、または I g G 2 b 抗体である。いくつかの実施形態では、P B R M（例えば、抗体）は、P B R M の 1 つ以上の位置に 1 つ以上の操作されたシステインを含み、それらの位置（例えば、軽鎖 - F a b、重鎖 - F a b、または重鎖 - F c 中の操作されたシステインの位置）における薬物結合を可能にする。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの操作されたシステインは、重鎖中に位置する。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの操作されたシステインは、軽鎖中に位置する。いくつかの実施形態では、P B R M（例えば、抗体）は、V 2 0 5 C（K a b a t 番号付け）における軽鎖定常領域に少なくとも 1 つの変異を含む。

10

【 0 0 1 4 】

いくつかの態様では、本開示は、システイン操作ターゲティング部分と、システイン操作ターゲティング部分に共有結合した 1 つ以上のリンカー - 薬物部分とを含む、コンジュゲートに関し、

各リンカー - 薬物部分は、多官能性リンカーを含み、多官能性リンカーは、各薬物ユニットに対する放出可能アセンブリユニットを介して、システイン操作ターゲティング部分を 1 つ以上の薬物ユニットに連結し、親水基を各リンカー - 薬物部分の薬物ユニットに連結し、

20

放出可能アセンブリユニットは、ターゲティング部分によって標的とされる標的部位の近くで遊離薬物を放出することができ、

多官能性リンカーは、システイン操作ターゲティング部分と親水基との間にペプチド部分を含み、ペプチド部分は、少なくとも 2 つのアミノ酸を含む。

【 0 0 1 5 】

いくつかの態様では、本開示は、ターゲティング部分と、システイン操作ターゲティング部分に共有結合した 1 つ以上のリンカー - 薬物部分とを含む、コンジュゲートに関し、

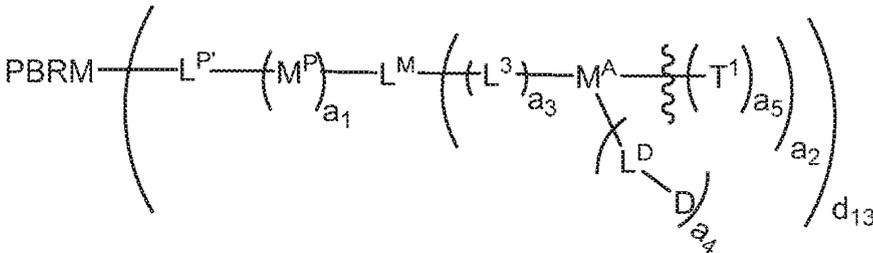
各リンカー - 薬物部分は、多官能性リンカーを含み、多官能性リンカーは、各薬物ユニットに対する放出可能アセンブリユニットを介して、システイン操作ターゲティング部分を 1 つ以上の薬物ユニットに連結し、ポリアルコールまたはその誘導体を各リンカー - 薬物部分の薬物ユニットに連結し、

30

放出可能アセンブリユニットは、ターゲティング部分によって標的とされる標的部位の近くで遊離薬物を放出することができる。

【 0 0 1 6 】

いくつかの態様では、本開示は、式 (I) のコンジュゲートに関し、



40

(I)

式中、

- a 1 は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、
- a 2 は、1 ~ 3 の整数であり、
- a 3 は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、

50

a_4 は、1 ~ 約5の整数であり、

a_5 は、1 ~ 3の整数であり、

d_{13} は、1 ~ 約6の整数であり、

PBRMは、タンパク質ベースの認識分子を意味し、PBRMは、操作されたシステインを含み、

L^P は、PBRMの操作されたシステインを M^P に連結する二価リンカー部分であり、そのうち対応する一価部分 L^P は、PBRMの操作されたシステインと共有結合を形成することができる官能基 W^P を含み、

M^P は、存在する場合、ストレッチャーユニットであり、

L^M は、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 L^M が結合である場合、 a_2 は1であるか、 L^M が三価リンカーである場合、 a_2 は2であるか、または L^M が四価リンカーである場合、 a_2 は3であり、

L^3 は、存在する場合、カルボニル含有部分であり、

MAは、少なくとも2つのアミノ酸を含有するペプチド部分を含み、

T1は、親水基であり、T1とMAとの間の



は、T1およびMAの直接的または間接的結合を意味し、

Dの各出現は独立して、約5 kDa以下の分子量を有する治療剤であり、

L^D の各出現は独立して、DをMAに連結する二価リンカー部分であり、少なくとも1つの開裂可能結合を含み、これにより結合が破壊されると、Dがその意図される治療効果のために活性形態で放出される。

【0017】

いくつかの態様では、本開示は、式(I I) ~ (V)のいずれかであるペプチド含有スキヤフォールドに関し、

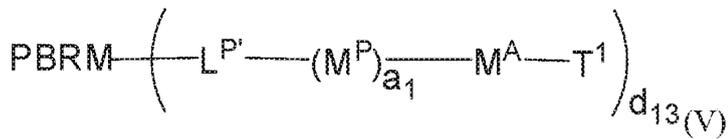
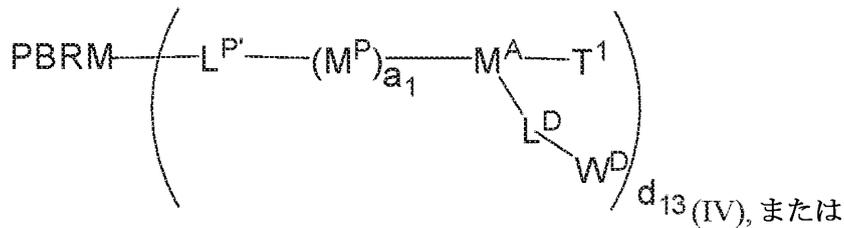
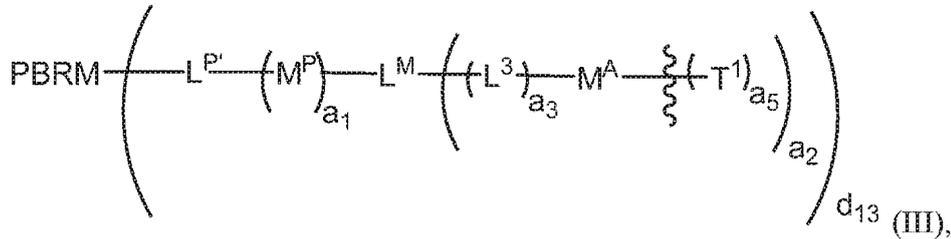
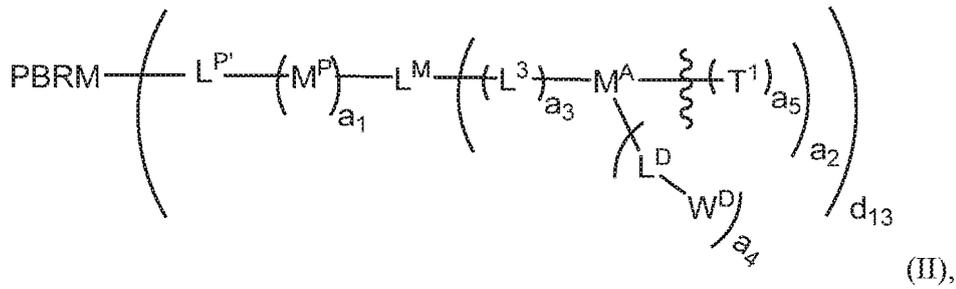
10

20

30

40

50



式中、

a_1 は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、

a_2 は、存在する場合、1 ~ 3 の整数であり、

a_3 は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、

a_4 は、存在する場合、1 ~ 約 5 の整数であり、

a_5 は、存在する場合、1 ~ 3 の整数であり、

d_{13} は、1 ~ 約 6 の整数であり、

PBRM は、タンパク質ベースの認識分子を意味し、PBRM は、操作されたシステインを含み、

$\text{L}^{\text{P}'}$ は、システイン操作 PBRM を M^{P} に連結する二価リンカー部分であり、そのうち対応する一価部分 L^{P} は、PBRM の操作されたシステインの官能基と共有結合を形成することができる官能基 W^{P} を含み、

M^{P} は、存在する場合、ストレッチャーユニットであり、

L^{M} は、存在する場合、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 L^{M} が結合である場合、 a_2 は 1 であるか、 L^{M} が三価リンカーである場合、 a_2 は 2 であるか、または L^{M} が四価リンカーである場合、 a_2 は 3 であり、

L^{3} は、存在する場合、カルボニル含有部分であり、

M^{A} は、少なくとも 2 つのアミノ酸を含有するペプチド部分を含み、

T^{1} は、親水基であり、 T^{1} と M^{A} との間の



10

20

30

40

50

は、T1およびMAの直接的または間接的結合を意味し、WDの各出現は、存在する場合、独立して、約5kDa以下の分子量を有する治療剤(「D」)の官能基と共有結合を形成することができる官能基であり、LDの各出現は独立して、WDまたはDをMAに連結する二価リンカー部分であり、LDは、少なくとも1つの開裂可能結合を含み、これにより結合が破壊されると、Dがその意図される治療効果のために活性形態で放出される。

【0018】

本開示のコンジュゲートおよびスキャフォールドは、適用可能な場合、以下の特徴のうちの1つ以上を含むことができる。

【0019】

いくつかの実施形態では、薬物ユニットおよび親水基の各々は、並列配向で多官能性リンカーに連結される。

【0020】

いくつかの実施形態では、システイン操作ターゲティング部分は、タンパク質ベースの認識分子(PBRM)である。いくつかの実施形態では、PBRMは、抗体または抗体断片である。

【0021】

いくつかの実施形態では、PBRMは、軽鎖のV205(Kabat番号付け)に操作されたシステインを含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、多官能性リンカー中のペプチド部分は、3~約16個のアミノ酸、例えば、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、または約16個のアミノ酸を含む。

【0023】

いくつかの実施形態では、多官能性リンカー中のペプチド部分は、3~約10個のアミノ酸、例えば、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、または約10個のアミノ酸を含む。

【0024】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、グリシン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、システイン、その立体異性体(例えば、イソグルタミン酸またはイソアスパラギン酸)、およびそれらの組み合わせから選択される3~約10個のアミノ酸を含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、少なくとも4つのグリシンおよび少なくとも1つのセリンを含む。

【0026】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、少なくとも4つのグリシン、少なくとも1つのセリン、および少なくとも1つのグルタミン酸またはイソグルタミン酸を含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、少なくとも4つのグリシンおよび少なくとも1つのグルタミン酸を含む。

【0028】

いくつかの実施形態では、親水基は、ポリアルコールもしくはその誘導体、ポリエーテルもしくはその誘導体、またはそれらの組み合わせを含む。

【0029】

いくつかの実施形態では、親水基は、アミノポリアルコール、例えばグルカミンまたはビス-グルカミンを含む。

【0030】

いくつかの実施形態では、親水基は、

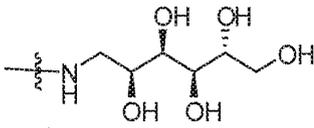
10

20

30

40

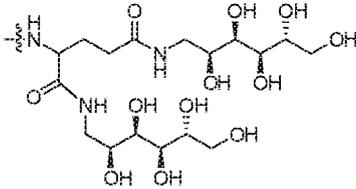
50



を含む。

【 0 0 3 1 】

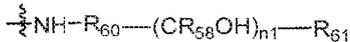
いくつかの実施形態では、親水基は、



を含む。

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、アミノポリアルコールは、



であり、式中、

n_1 は、0 ~ 約 6 の整数であり、

各 R_{58} は、存在する場合、独立して、水素または $C_1 - 8$ アルキルであり、

R_{60} は、結合、 $C_1 - 6$ アルキルリンカー、または $-\text{CHR}_{59}-$ であり、式中、 R_{59}

は、 $-\text{H}$ 、 $C_1 - 8$ アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり、

R_{61} は、 $\text{CH}_2\text{OR}_{62}$ 、 COOR_{62} 、 $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{COOR}_{62}$ 、または 1 つ

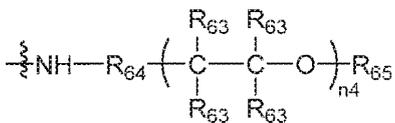
以上のヒドロキシルで置換されたヘテロシクロアルキルであり、

R_{62} は、 H または $C_1 - 8$ アルキルであり、

n_2 は、1 ~ 約 5 の整数である。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、親水基は、



を含み、式中、

n_4 は、1 ~ 約 25 の整数であり、

各 R_{63} は独立して、水素または $C_1 - 8$ アルキルであり、

R_{64} は、結合または $C_1 - 8$ アルキルリンカーであり、

R_{65} は、 H 、 $C_1 - 8$ アルキル、または $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{COOR}_{62}$ であり、

R_{62} は、 H または $C_1 - 8$ アルキルであり、

n_2 は、1 ~ 約 5 の整数である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、親水基は、ポリエチレングリコール、例えば、約 6 ~ 約 24 個の PEG サブユニットを有するポリエチレングリコールを含む。

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、親水基は、約 6 ~ 約 12 個の PEG サブユニットを有するポリエチレングリコールを含む。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、親水基は、約 8 ~ 約 12 個の PEG サブユニットを有するポリエチレングリコールを含む。

【 0 0 3 7 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 L^3 は、存在する場合、 $-X-C_{1-10}$ アルキレン- $C(O)$ -を含み、 X は、 L^M に直接連結されており、式中、 X は、 CH_2 、 O 、または NR_5 であり、 R_5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 $COOH$ 、または $COO-C_{1-6}$ アルキルである。

【0038】

いくつかの実施形態では、 L^3 は、存在する場合、 $-NR_5-(CH_2)_v-C(O)$ -または $-CH_2-(CH_2)_v-C(O)-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ であり、式中、各 v は独立して、 $1\sim 10$ の整数である（例えば、各 v は独立して、 $1\sim 6$ もしくは $2\sim 4$ の整数、または 2 である）。いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-NH-(CH_2)_2-C(O)$ -または $-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ である。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、 a_4 は、 1 、 2 、または 3 である。

【0040】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 $1\sim$ 約 6 の整数である。

【0041】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 $1\sim$ 約 4 の整数である。

【0042】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 $4\sim$ 約 6 の整数である。

【0043】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 $2\sim$ 約 4 の整数である。

20

【0044】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 $1\sim$ 約 2 の整数である。

【0045】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、 2 である。

【0046】

いくつかの実施形態では、各 W^P は、存在する場合、独立して、

30

40

50

(1)	(2)	(3)
(4)	(5)	(6)
(7)	(8)	(9)
(10)	(11)	(12)
(13)	(14)	(15)

10

20

であり、式中、

環 B は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

30

R 1 K は、脱離基であり、

R 1 A は、硫黄保護基であり、

R 2 J は、水素、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、または炭素環式部分であり、

R 3 J は、C 1 - 6 アルキルであり、Z 1、Z 2、Z 3、および Z 7 の各々は独立して、炭素または窒素原子である。

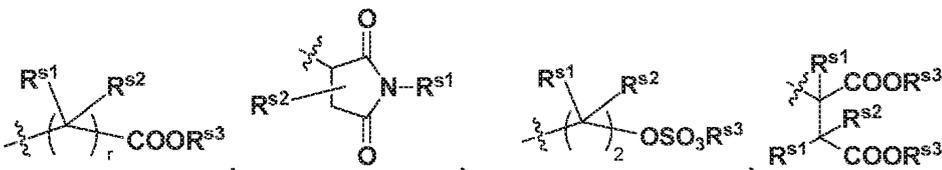
【 0 0 4 7 】

いくつかの実施形態では、R 1 K は、ハロまたは R C (O) O - であり、式中、R は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態では、R 1 A は、

40

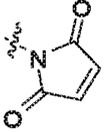


であり、式中、r は、1 または 2 であり、R s 1、R s 2、および R s 3 の各々は独立して、水素、脂肪族部分、ヘテロ脂肪族部分、炭素環式部分、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【 0 0 4 9 】

50

いくつかの実施形態では、各WPは独立して、



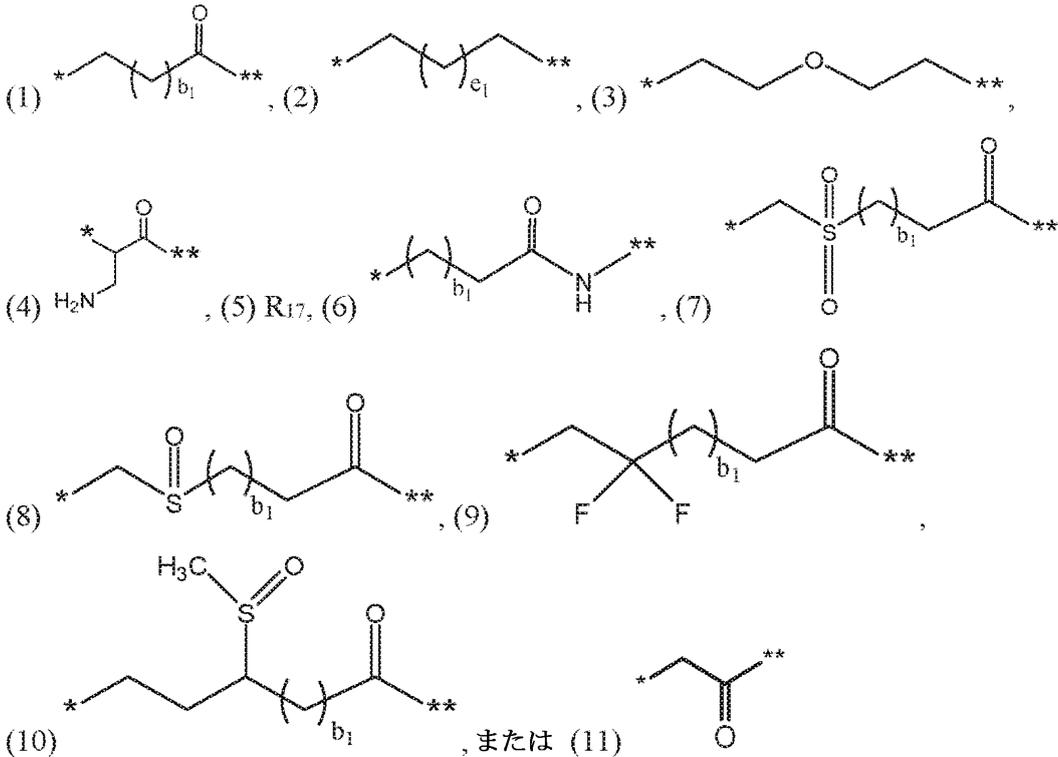
である。

【0050】

いくつかの実施形態では、MPは、存在する場合、-(Z4)-[(Z5)-(Z6)]_z-であり、Z4は、LP'またはLPに連結されており、Z6は、LMに連結されており、式中、

zは、1、2、または3であり、

Z4は、



であり、式中、*は、LP'またはLPへの結合を意味し、**は、存在する場合はZ5もしくはZ6への、またはZ5およびZ6が両方とも存在しない場合はLMへの結合を意味し、

b₁は、0~6の整数であり、

e₁は、0~8の整数であり、

R₁₇は、C₁-10アルキレン、C₁-10ヘテロアルキレン、C₃-8シクロアルキレン、O-(C₁-8アルキレン、アリーレン、-C₁-10アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁-10アルキレン-、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-、-(C₃-8シクロアルキレン-C₁-10アルキレン-、4~14員ヘテロシクロアルキレン、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-、-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-C₁-10ヘテロアルキレン-C(=O)-、-C₃-8シクロアルキレン-C(=O)-、-O-(C₁-8アルキル)-C(=O)-、-アリーレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-アリーレン-C(=O)-、-アリーレン-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-C(=O)-、-(C₃-8シクロアルキレン)-C₁-10アル

10

20

30

40

50

キレン - C (= O) - 、 - 4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン - C (= O) - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C (= O) - 、 - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - C (= O) - 、 - C₁ - 10 アルキレン - NH - 、 - C₁ - 10 ヘテロアルキレン - NH - 、 - C₃ - 8 シクロアルキレン - NH - 、 - O - (C₁ - 8 アルキル) - NH - 、 - アリーレン - NH - 、 - C₁ - 10 アルキレン - アリーレン - NH - 、 - アリーレン - C₁ - 10 アルキレン - NH - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - NH - 、 - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - NH - 、 - 4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン - NH - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - NH - 、 - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - NH - 、 - C₁ - 10 アルキレン - S - 、 - C₁ - 10 ヘテロアルキレン - S - 、 - C₃ - 8 シクロアルキレン - S - 、 - O - C₁ - 8 アルキル) - S - 、 - アリーレン - S - 、 - C₁ - 10 アルキレン - アリーレン - S - 、 - アリーレン - C₁ - 10 アルキレン - S - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - S - 、 - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - S - 、 - 4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン - S - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - S - 、 または - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - S - であり、

各 Z₅ は独立して、存在しない、R₅₇ - R₁₇、またはポリエーテルユニットであり、

各 R₅₇ は独立して、結合、NR₂₃、S、または O であり、

各 R₂₃ は独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール、C₃ - 8 シクロアルキル、COOH、または COO - C₁ - 6 アルキルであり、

各 Z₆ は独立して、存在しない、- C₁ - 10 アルキル - R₃ - 、 - C₁ - 10 アルキル - NR₅ - 、 - C₁ - 10 アルキル - C (O) - 、 - C₁ - 10 アルキル - O - 、 - C₁ - 10 アルキル - S - 、または - (C₁ - 10 アルキル - R₃) g₁ - C₁ - 10 アルキル - C (O) - であり、

各 R₃ は独立して、- C (O) - NR₅ - または - NR₅ - C (O) - であり、

各 R₅ は独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール、C₃ - 8 シクロアルキル、COOH、または COO - C₁ - 6 アルキルであり、

g₁ は、1 ~ 4 の整数である。

【 0 0 5 1 】

いくつかの実施形態では、M^P は、存在する場合、

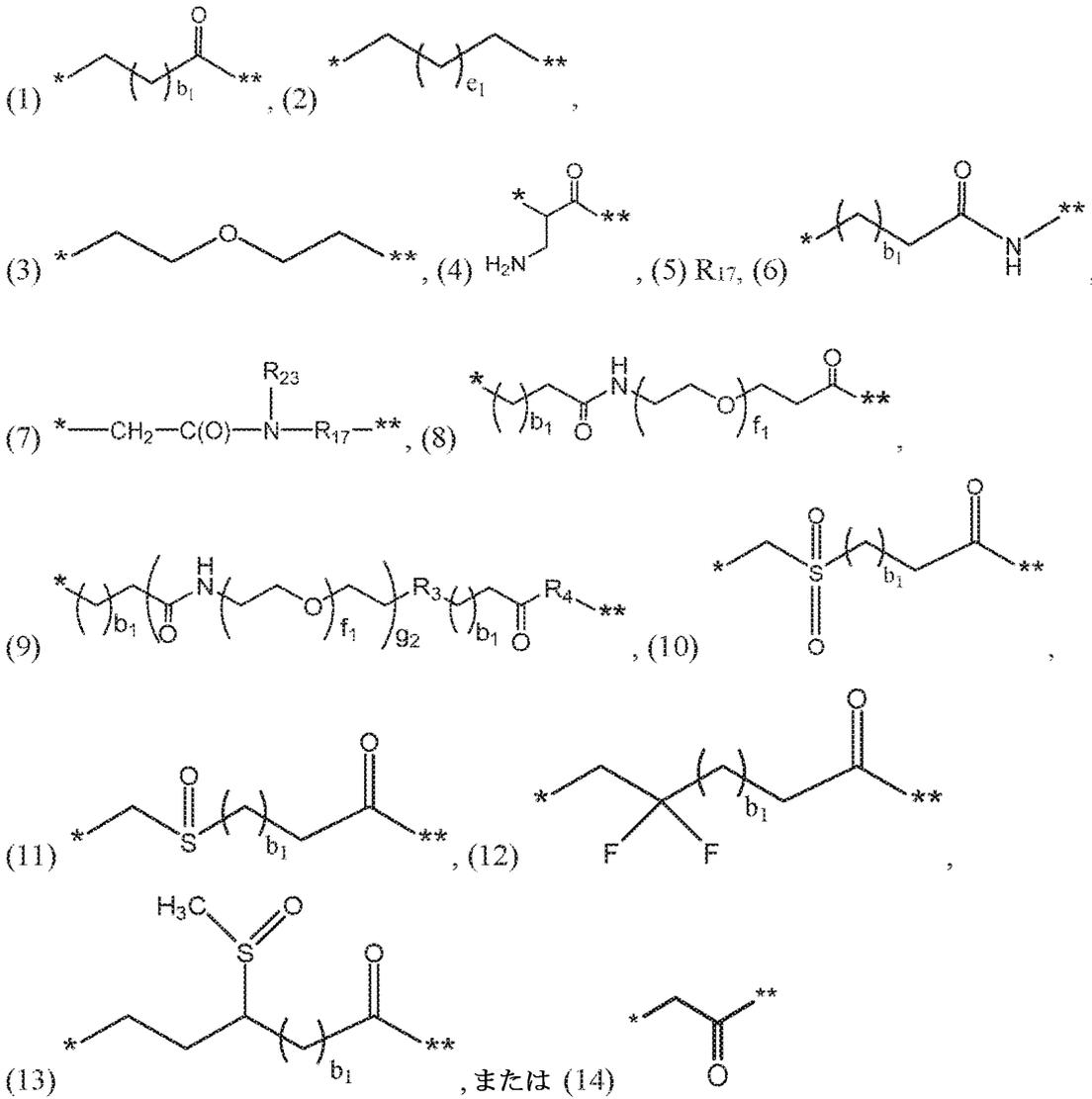
10

20

30

40

50



10

20

30

であり、式中、*は、LP'またはLPへの接続を意味し、**は、LMへの接続を意味し、

R₃は、-C(O)-NR₅または-NR₅-C(O)-であり、

R₄は、結合または-NR₅-(CR₂₀R₂₁)-C(O)-であり、

R₅は、水素、C₁-6アルキル、C₆-10アリール、C₃-8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C₁-6アルキルであり、

R₁₇は、C₁-10アルキレン、C₁-10ヘテロアルキレン、C₃-8シクロアルキレン、O-(C₁-8アルキレン、アリーレン、-C₁-10アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁-10アルキレン-、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-、-(C₃-8シクロアルキレン-C₁-10アルキレン-、4~14員ヘテロシクロアルキレン、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-、-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-C₁-10ヘテロアルキレン-C(=O)-、-C₃-8シクロアルキレン-C(=O)-、-O-(C₁-8アルキル)-C(=O)-、-アリーレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-アリーレン-C(=O)-、-アリーレン-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-(C₃-8シクロアルキレン)-C(=O)-、-(C₃-8シクロアルキレン)-C₁-10アルキレン-C(=O)-、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-C(=O)-、-C₁-10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C(=O)-、-(4~14

40

50

員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - 10アルキレン - C(=O) -、 - C₁ - 10アルキレン - NH -、 - C₁ - 10ヘテロアルキレン - NH -、 - C₃ - 8シクロアルキレン - NH -、 - O - (C₁ - 8アルキル) - NH -、 - アリーレン - NH -、 - C₁ - 10アルキレン - アリーレン - NH -、 - アリーレン - C₁ - 10アルキレン - NH -、 - C₁ - 10アルキレン - (C₃ - 8シクロアルキレン) - NH -、 - (C₃ - 8シクロアルキレン) - C₁ - 10アルキレン - NH -、 - 4 ~ 14員ヘテロシクロアルキレン - NH -、 - C₁ - 10アルキレン - (4 ~ 14員ヘテロシクロアルキレン) - NH -、 - (4 ~ 14員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - 10アルキレン - NH -、 - C₁ - 10アルキレン - S -、 - C₁ - 10ヘテロアルキレン - S -、 - C₃ - 8シクロアルキレン - S -、 - O - C₁ - 8アルキル) - S -、 - アリーレン - S -、 - C₁ - 10アルキレン - アリーレン - S -、 - アリーレン - C₁ - 10アルキレン - S -、 - C₁ - 10アルキレン - (C₃ - 8シクロアルキレン) - S -、 - (C₃ - 8シクロアルキレン) - C₁ - 10アルキレン - S -、 - 4 ~ 14員ヘテロシクロアルキレン - S -、 - C₁ - 10アルキレン - (4 ~ 14員ヘテロシクロアルキレン) - S -、または - (4 ~ 14員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - 10アルキレン - S - であり、

10

各 R₂₀ および R₂₁ は独立して、水素、C₁ - 6アルキル、C₆ - 10アリアル、ヒドロキシ化C₆ - 10アリアル、ポリヒドロキシ化C₆ - 10アリアル、5 ~ 12員ヘテロ環、C₃ - 8シクロアルキル、ヒドロキシ化C₃ - 8シクロアルキル、ポリヒドロキシ化C₃ - 8シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

20

各 R₂₃ は独立して、水素、C₁ - 6アルキル、C₆ - 10アリアル、C₃ - 8シクロアルキル、COOH、またはCOO - C₁ - 6アルキルであり、

各 b₁ は独立して、0 ~ 6の整数であり、

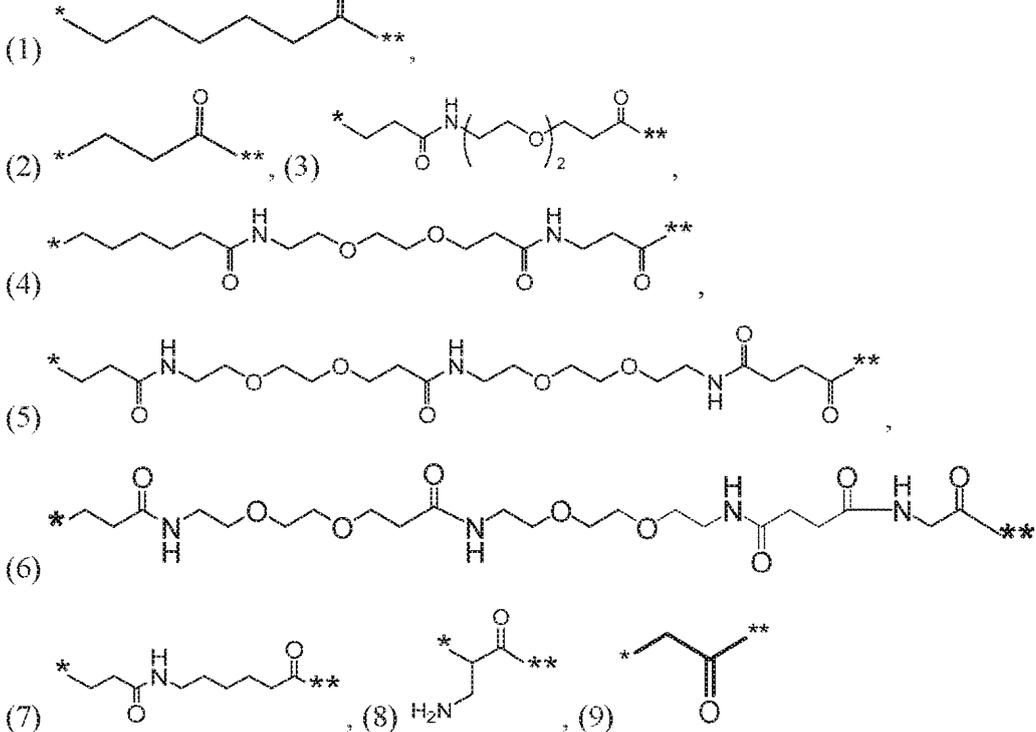
e₁ は、0 ~ 8の整数であり、

各 f₁ は独立して、1 ~ 6の整数であり、

g₂ は、1 ~ 4の整数である。

【0052】

いくつかの実施形態では、M^P は、存在する場合、



30

40

であり、式中、* は、L^P または L^P への接続を意味し、** は、L^M への接続を意味

50

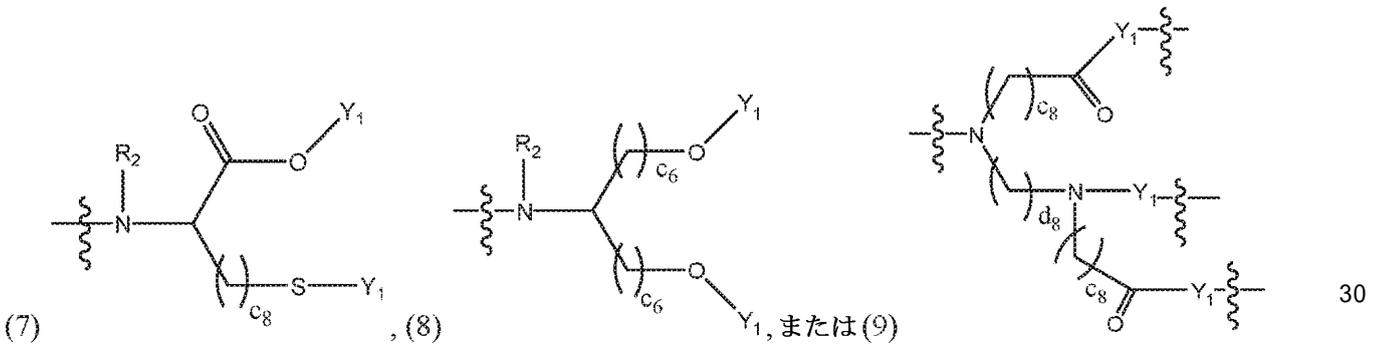
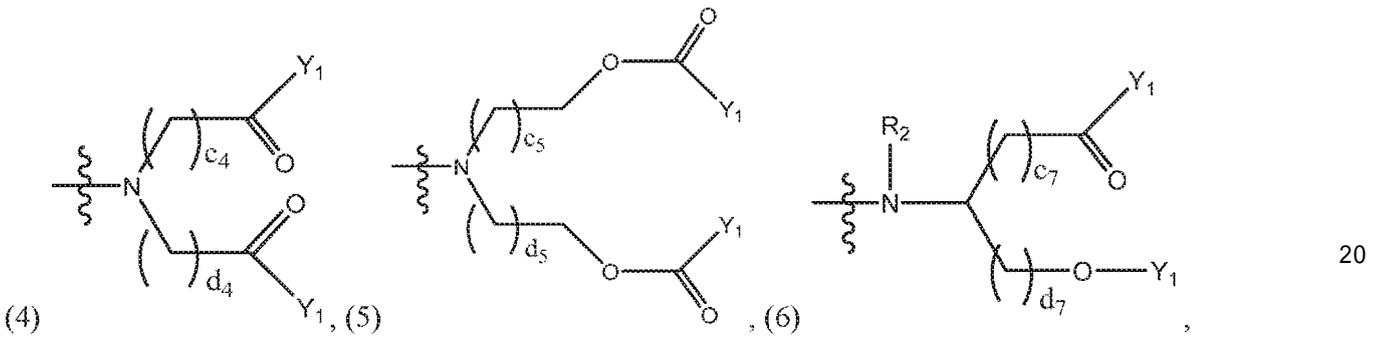
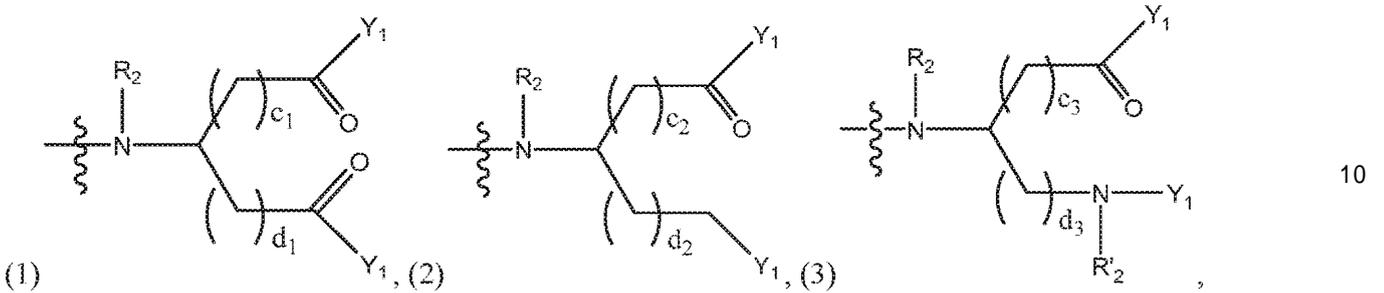
する。

【0053】

いくつかの実施形態では、LMは結合であり、a₂は1である。

【0054】

いくつかの実施形態では、a₂は2であり、LMは、



であり、式中、



は、存在する場合はMPへの接続を、またはMPが存在しない場合はLPもしくはLP'への接続を意味し、

Y₁は、存在する場合はL₃への接続を、またはL₃が存在しない場合はMAへの接続を意味し、

R₂およびR'₂は各々独立して、水素、置換されていてもよいC₁-6アルキル、置換されていてもよいC₂-6アルケニル、置換されていてもよいC₂-6アルキニル、置換されていてもよいC₃-19分岐鎖アルキル、置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル、置換されていてもよいC₆-10アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC₁-6ヘテロアルキル、C₁-6アルコキシ、アリールオキシ、C₁-6ヘテロアルコキシ、C₂-6アルカノイル、置換されていてもよいアリールカルボニル、C₂-6アルコキシカルボニル、C₂-6アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されていてもよいC₂-6アルカノイル、置換されていてもよいC₂

10

20

30

40

50

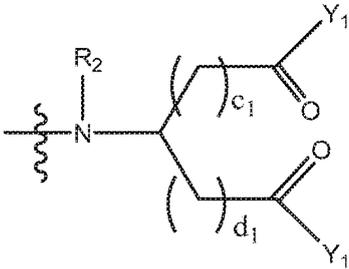
- 6 アルカノイルオキシ、置換されていてもよい C₂ - 6 置換アルカノイルオキシ、C O O H、または C O O - C₁ - 6 アルキルであり、

c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₇、および c₈ の各々は独立して、0 ~ 10 の範囲にある整数であり、

d₁、d₂、d₃、d₄、d₅、および d₇ の各々は独立して、0 ~ 10 の範囲にある整数であり、

【0055】

いくつかの実施形態では、a₂ は 2 であり、LM は、

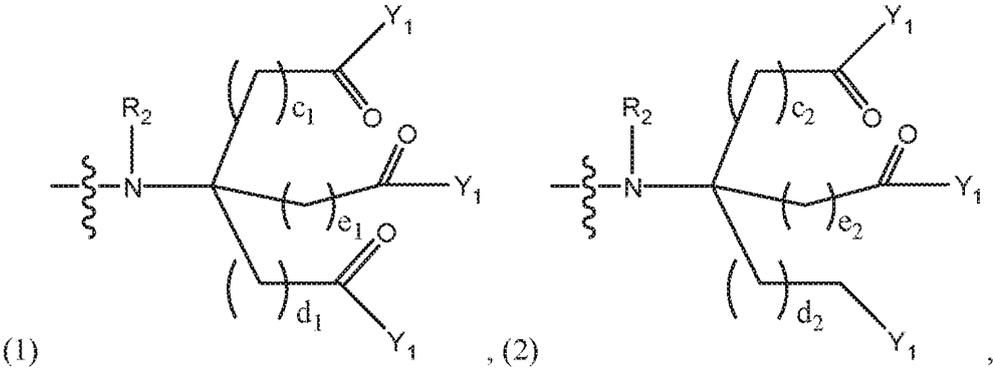


10

である。

【0056】

いくつかの実施形態では、a₂ は 3 であり、LM は、

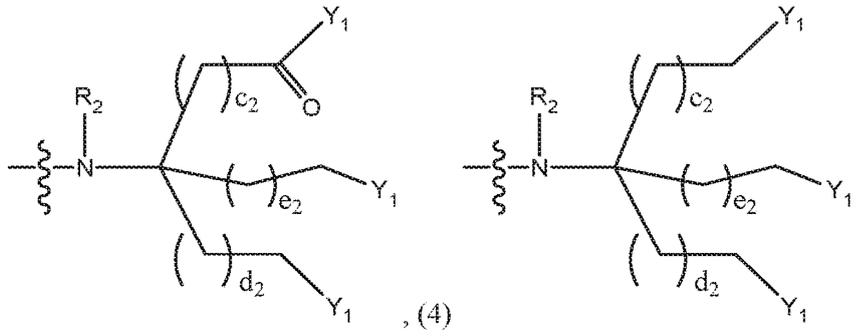


20

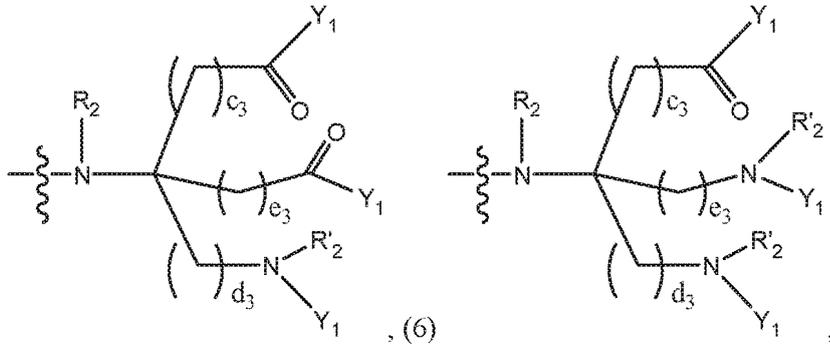
30

40

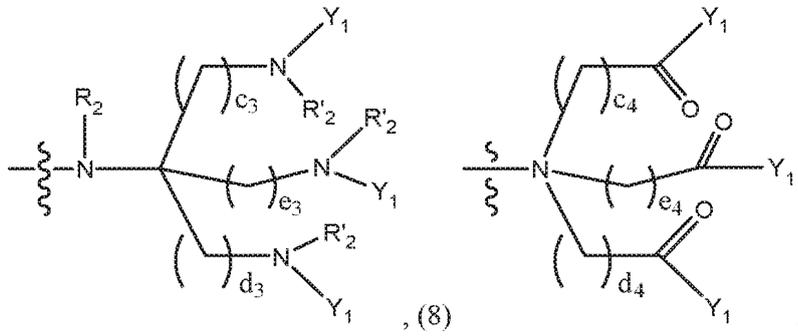
50



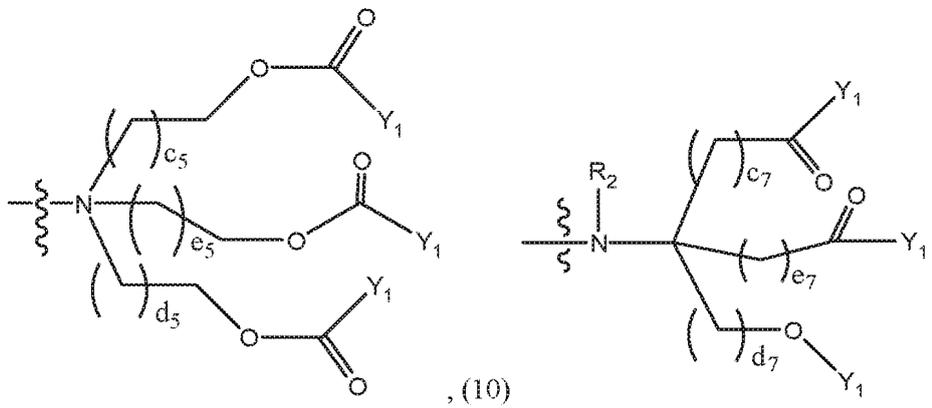
10



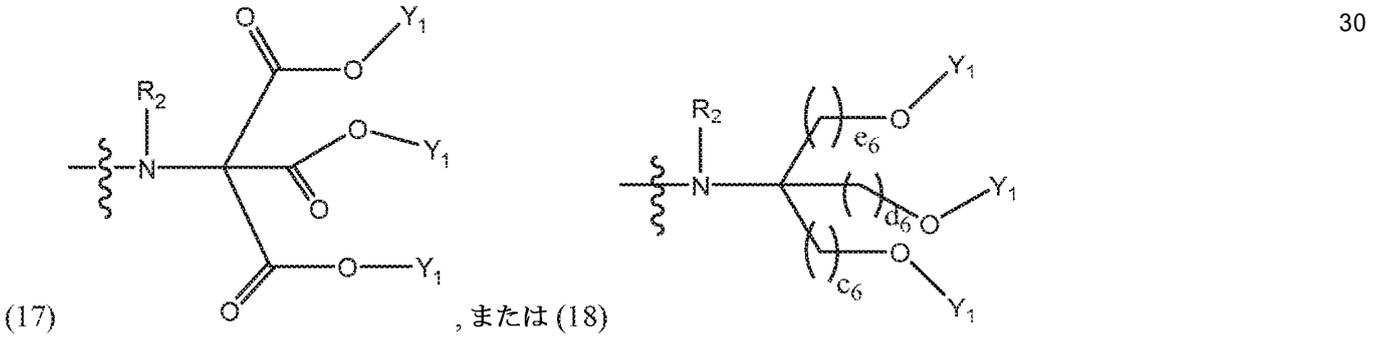
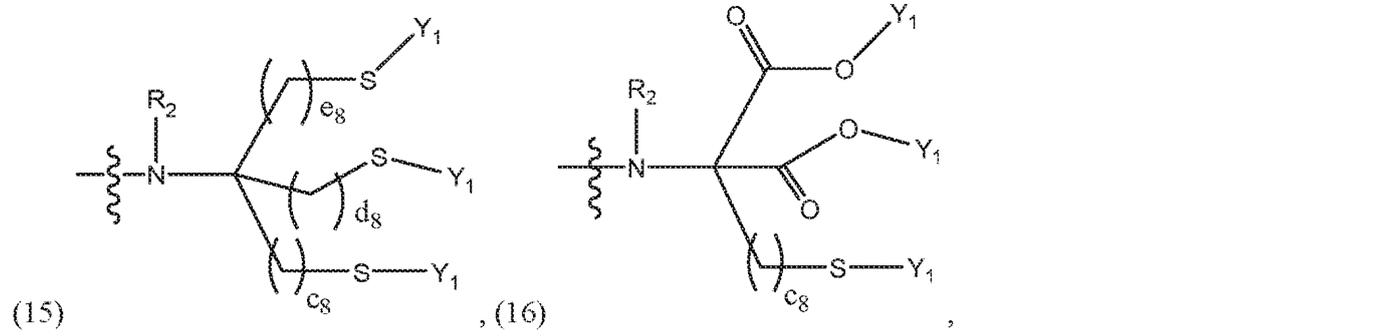
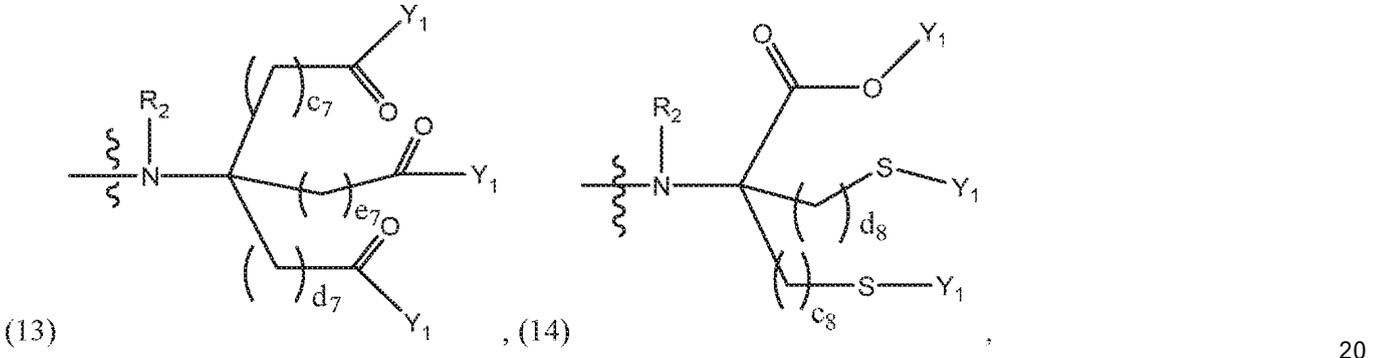
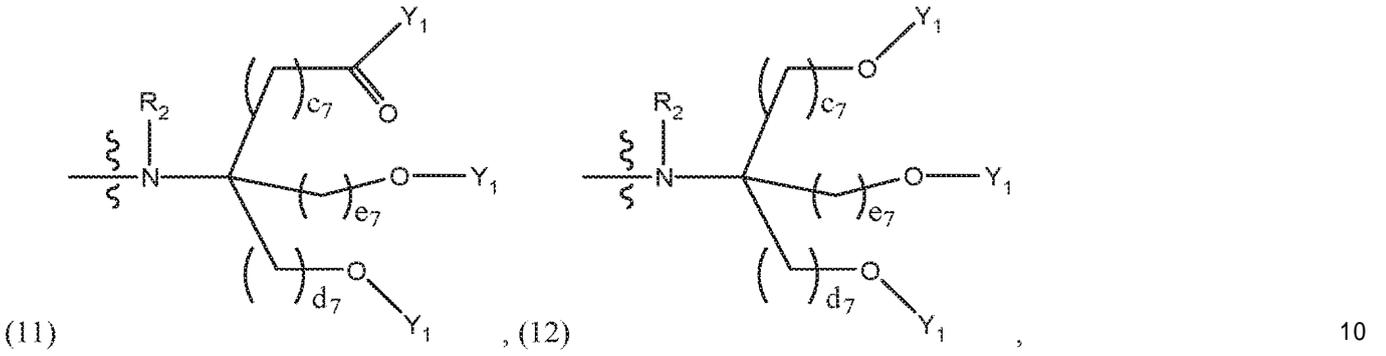
20



30



40



であり、式中、


は、存在する場合はM^Pへの接続を、またはM^Pが存在しない場合はL^PもしくはL^{P'}への接続を意味し、
 Y₁は、存在する場合はL³への接続を、またはL³が存在しない場合はM^Aへの接続を意味し、
 R₂およびR'₂は各々独立して、水素、置換されていてもよいC₁-6アルキル、置換されていてもよいC₂-6アルケニル、置換されていてもよいC₂-6アルキニル、置換

10

20

30

40

50

されていてもよいC₃-19分岐鎖アルキル、置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル、置換されていてもよいC₆-10アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC₁-6ヘテロアルキル、C₁-6アルコキシ、アリールオキシ、C₁-6ヘテロアルコキシ、C₂-6アルカノイル、置換されていてもよいアリールカルボニル、C₂-6アルコキシカルボニル、C₂-6アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されていてもよいC₂-6アルカノイル、置換されていてもよいC₂-6アルカノイルオキシ、置換されていてもよいC₂-6置換アルカノイルオキシ、-COOH、または-COO-C₁-6アルキルであり、

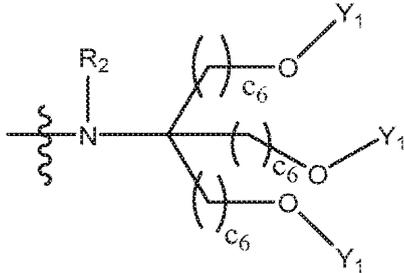
c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₆、c₇、およびc₈の各々は、独立して0~10の範囲にある整数であり、

d₁、d₂、d₃、d₄、d₅、d₆、d₇、およびd₈の各々は、独立して0~10の範囲にある整数であり、

e₁、e₂、e₃、e₄、e₅、e₆、e₇、およびe₈の各々は、独立して0~10の範囲にある整数である。

【0057】

いくつかの実施形態では、a₂は3であり、LMは、



である。

【0058】

いくつかの実施形態では、MAは、少なくとも約5つのアミノ酸を含むペプチド部分を含む。

【0059】

いくつかの実施形態では、MAは、多くとも約16個のアミノ酸を含むペプチド部分を含む。

【0060】

いくつかの実施形態では、MAは、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、または約16個のアミノ酸を含むペプチド部分を含む。

【0061】

いくつかの実施形態では、MAは、多くとも約10個のアミノ酸を含むペプチド部分を含む。

【0062】

いくつかの実施形態では、MAは、約4、約5、約6、約7、約8、約9、または約10個のアミノ酸を含むペプチド部分を含む。

【0063】

いくつかの実施形態では、MAは、グリシン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、システイン、その立体異性体（例えば、イソグルタミン酸またはイソアスパラギン酸）、およびそれらの組み合わせから選択される約3~約10個のアミノ酸を含むペプチド部分を含む。

【0064】

いくつかの実施形態では、MAは、少なくとも4つのグリシンおよび少なくとも1つのセリンを含むペプチド部分を含む。

10

20

30

40

50

【0065】

いくつかの実施形態では、MAは、少なくとも4つのグリシンおよび少なくとも1つのグルタミン酸を含むペプチド部分を含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、MAは、少なくとも4つのグリシン、少なくとも1つのセリン、および少なくとも1つのグルタミン酸を含むペプチド部分を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMの比率、またはリンカー - 薬物部分とシステイン操作ターゲティング部分の比率は、2 : 1 ~ 4 : 1または2 : 1 ~ 1 : 1である。PBRMの例としては、IgGおよびIgMなどの完全長抗体、Fab、scFv、ラクダ科、Fab2などの抗体断片、小タンパク質、ならびにペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMの比率、またはリンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約6 : 1、約5 : 1、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

【0069】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMの比率は、約6 : 1、約5 : 1、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

【0070】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約6 : 1、約5 : 1、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

20

【0071】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMの比率、またはリンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約5 : 1、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

【0072】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMの比率は、約5 : 1、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

【0073】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約5 : 1、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMの比率、またはリンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

【0075】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMの比率は、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

【0076】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約4 : 1、約3 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

40

【0077】

いくつかの実施形態では、DとPBRMの比率、または薬物ユニットとターゲティング部分の比率は、約4 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

【0078】

いくつかの実施形態では、DとPBRMの比率は、約4 : 1、約2 : 1、または約1 : 1である。

【0079】

いくつかの実施形態では、薬物ユニットとターゲティング部分の比率は、約4 : 1、約2

50

: 1、または約 1 : 1 である。

【 0 0 8 0 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率、またはリンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約 6 : 1 である。

【 0 0 8 1 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率は、約 6 : 1 である。

【 0 0 8 2 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約 6 : 1 である。

【 0 0 8 3 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率、またはリンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約 4 : 1 である。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率は、約 4 : 1 である。

【 0 0 8 5 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約 4 : 1 である。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率、またはリンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約 2 : 1 または約 1 : 1 である。

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率は、約 2 : 1 または約 1 : 1 である。

【 0 0 8 8 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、約 2 : 1 または約 1 : 1 である。

【 0 0 8 9 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率、またはリンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、2 : 1 である。

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率は、2 : 1 である。

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、2 : 1 である。

【 0 0 9 2 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率、またはリンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、1 : 1 である。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M の比率は、1 : 1 である。

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とターゲティング部分の比率は、1 : 1 である。

【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートは、細胞の異常成長を特徴とするような障害（例えば、癌）の治療または重症度の低下に有用な医薬の製造のために使用される。

【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートは、細胞の異常成長を特徴とするような障害（例えば、癌）の治療に有用な医薬の製造のために使用される。

【 0 0 9 7 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートは、細胞の異常成長を特徴とするような障害（例えば、癌）の重症度の低下に有用な医薬の製造のために使用される。

【0098】

いくつかの実施形態では、薬物ユニットまたはDは、特定の標的細胞、組織、または器官に局所送達される。

【0099】

いくつかの態様では、本開示は、コンジュゲートを含む組成物、それらの調製方法、および癌を含むがこれに限定されない様々な障害の治療におけるそれらの使用方法を提供する。

10

【0100】

いくつかの態様では、本開示は、本明細書に記載されるスキャフォールドまたはコンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【0101】

いくつかの態様では、本開示は、障害の治療を必要とする対象においてそれを行う方法に関し、対象に、有効量の本明細書に開示されるコンジュゲートを投与することを含む。

【0102】

いくつかの態様では、本開示は、障害の疑われる対象において障害を診断する方法に関する。この方法は、障害の疑われる対象に有効量の本明細書に記載されるコンジュゲートを投与すること、または対象からの試料中の標的抗原 / 受容体を検出するためのアッセイを行って、対象が標的抗原または受容体を発現しているかどうかを判断することを含む。

20

【0103】

別に定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において、単数形は、文脈において明確に指定されない限り、複数形も含む。本明細書に記載されるものと同様または等価の方法および材料が本明細書の実施または試験において使用され得るが、好適な方法および材料を下に記載する。本明細書において言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照により組み込まれる。本明細書において援用される参考文献は、特許請求される発明に対する先行技術であると認められるものではない。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先される。さらに、材料、方法、および例は、例示に過ぎず、限定的であるよう意図されない。

30

【0104】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0105】

【図1】JIMT-1マウス腫瘍異種移植モデルにおいて測定された、トラスツズマブ-薬物コンジュゲートであるコンジュゲート2、コンジュゲート3、およびコンジュゲート4の抗腫瘍有効性を示す。

【図2】マウスへのコンジュゲート2、コンジュゲート3、およびコンジュゲート4の投与後に測定された、JIMT-1マウス腫瘍異種移植モデルにおけるコンジュゲートされた薬物の曝露を示す。

40

【発明を実施するための形態】

【0106】

詳細な説明

本開示は、新規のシステイン操作ターゲティング部分-薬物コンジュゲート、コンジュゲートまたはスキャフォールドを作製するための合成方法、それらを含む医薬組成物、およびコンジュゲートの様々な使用を提供する。

【0107】

定義

50

本開示の一部の化合物および特定の官能基の定義も、本明細書においてより詳細に記載される。本開示の目的のため、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 内表紙に従って同定され、特定の官能基は概して、本明細書において記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般的な原理だけでなく、特定の官能部分および反応性は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999に記載されており、この全内容は参照により本明細書に組み込まれる。さらに、本明細書に記載されるような合成方法が様々な保護基を利用することは、当業者によって理解されるであろう。

10

【0108】

以下の説明および特許請求の範囲の両方における「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」という冠詞の使用は、本明細書において特に示されていないまたは文脈によって明確に否定されない限り、単数形および複数形の両方を包含するように解釈されるものとする。「含む(comprising)」、「有する」、「化学式のものである」におけるような「のものである」、「含む(including)」、および「含有する」という用語は、特に断りのない限り、非限定用語(すなわち、「含むが限定されない」を意味する)として解釈されるべきであり、追加の要素またはステップの包含を認めるが、必要ではない。例えば、ある式のスキャフォールドは、その式に示されるすべての構成成分を含み、その式に示されない追加の構成成分も含んでもよい。さらに、「含む」または別の非限定用語がある実施形態において使用される場合は常に、同じ実施形態が、「から本質的になる」という中間の用語または「からなる」という限定用語を使用して、より狭く特許請求され得ることが理解されるべきである。

20

【0109】

本明細書で使用される場合、「A、B、またはCのうちの一つ以上」、「一つ以上のA、B、またはC」、「A、B、およびCのうちの一つ以上」、「一つ以上のA、B、およびC」などの表現は、交換可能に使用され、すべてが、A、B、および/またはCからなる群からの選択、すなわち、一つ以上のA、一つ以上のB、一つ以上のC、またはそれらの任意の組み合わせを指す。

【0110】

「約」、「およそ」、または「おおよその」という用語は、数値に関して使用される場合、値の集合または範囲が含まれることを意味する。いくつかの実施形態では、「約X」は、Xの $\pm 25\%$ 、 $\pm 20\%$ 、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.2\%$ 、または $\pm 0.1\%$ である値の範囲を含み、ここで、Xは数値である。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、指定の値よりも5%多いまたは少ない値の範囲を指す。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、指定の値よりも2%多いまたは少ない値の範囲を指す。いくつかの実施形態では、「約」という用語は、指定の値よりも1%多いまたは少ない値の範囲を指す。

30

【0111】

値の範囲の記載は、本明細書中で特に示されていない限り、その範囲内に入るそれぞれ別々の値を個々に言及する簡便な方法として役立つよう単に意図されており、本明細書中に個々に記載されているかのように、それぞれ別々の値が、本明細書中に組み込まれる。本明細書において使用される範囲は、特別の定めのない限り、その範囲の2つの限界値を含む。いくつかの実施形態では、「xは1と6との間の整数である」および「xは1~6の整数である」という表現は両方とも、「xは1、2、3、4、5、または6である」を意味し、すなわち、「XとYとの間」および「X~Yの範囲」という用語は、XおよびYならびにそれらの間の整数を含む。

40

【0112】

「保護基」：本明細書で使用される場合、保護基という用語は、特定の官能部分、例えば、O、S、またはNが一時的にブロックされ、これにより反応が多官能性化合物中の別の

50

反応性部位で選択的に行われ得ることを意味する。好ましい実施形態では、保護基は、高収率で選択的に反応して、予測された反応に対して安定している保護基質をもたらす。保護基は、他の官能基を攻撃しない容易に入手可能な、好ましくは非毒性の試薬によって、高収率で選択的に除去されなければならない。保護基は、容易に分離可能な誘導体を形成する（より好ましくは、新たな立体中心の生成なしで）。また、保護基は、最小の追加の官能性を有して、さらなる反応部位を回避する。本明細書で詳述されるように、酸素、硫黄、窒素、および炭素の保護基が利用され得る。いくつかの実施形態では、いくつかの実施形態では、特定の例示的な酸素保護基が利用され得る。これらの酸素保護基としては、メチルエーテル、置換されたメチルエーテル（例えば、MOM（メトキシメチルエーテル）、MTM（メチルチオメチルエーテル）、BOM（ベンジルオキシメチルエーテル）、およびPMBM（p-メトキシベンジルオキシメチルエーテル））、置換されたエチルエーテル、置換されたベンジルエーテル、シリルエーテル（例えば、TMS（トリメチルシリルエーテル）、TES（トリエチルシリルエーテル）、TIPS（トリイソプロピルシリルエーテル）、TBDMs（t-ブチルジメチルシリルエーテル）、トリベンジルシリルエーテル、およびTBDPS（t-ブチルジフェニルシリルエーテル）、エステル（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩（Bz）、トリフルオロ酢酸塩、およびジクロロ酢酸塩）、炭酸塩、環状アセタールおよびケタールが挙げられるが、これらに限定されない。特定の他の例示的な実施形態では、窒素保護基が利用される。窒素保護基、ならびに保護および脱保護方法は、当技術分野において既知である。窒素保護基としては、カルバミン酸塩（カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、および置換されたカルバミン酸エチル（例えば、TroC）を含む）、アミド、環状イミド誘導体、N-アルキルおよびN-アリールアミン、イミン誘導体、ならびにエナミン誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。さらに他の実施形態では、特定の例示的な硫黄保護基が利用され得る。硫黄保護基としては、上記の酸素保護基、ならびに脂肪族カルボン酸（例えば、アクリル酸）、マレイミド、ビニルスルホニル、および置換されていてもよいマレイン酸が挙げられるが、これらに限定されない。特定の他の例示的な保護基が本明細書において詳述されるが、本開示は、これらの保護基に限定されるよう意図されず、むしろ、様々な追加の同等の保護基が、上記の基準を使用して容易に同定され得、本開示で利用され得ることが理解されるであろう。加えて、様々な保護基は、“Protective Groups in Organic Synthesis” Third Ed. Greene, T. W. and Wuts, P. G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999に記載されており、この全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0113】

「脱離基」は、ヘテロリシス結合開裂の際に電子対と共に外れる分子断片を指す。脱離基は、陰イオンまたは中性分子であり得る。脱離基としては、ハロゲン化物、例えば、Cl⁻、Br⁻、およびI⁻、スルホン酸エステル、例えば、パラ-トルエンスルホナート（「トシラート」、TsO⁻）、ならびにRC(O)O⁻が挙げられるが、これらに限定されず、式中、Rは、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【0114】

「抗体」は、免疫グロブリンを含む完全長抗体または抗体の機能的断片を指す。「機能的断片」とは、免疫グロブリンまたは抗体の十分な部分が提供されるため、その部分がその標的細胞集団に対する細胞表面分子、例えばヒト癌胎児抗原に効果的に結合するか、またはこれと複合体を形成することを意味する。

【0115】

免疫グロブリンは、当業者に既知の技術を使用して、精製、組換えによる生成、合成による生成、またはそれらの組み合わせが行われ得る。IgG抗体内のまたはIgG抗体由来の免疫グロブリンが、本開示のコンジュゲートまたはスクヤフォールドにおける使用に特によく適しているが、任意のクラスまたはサブクラス由来の免疫グロブリン、例えば、IgG、IgA、IgM、IgD、およびIgEが選択されてもよい。好適には、免疫グロ

ブリンは、抗原上の特定のエピトープに特異的に結合することができる、IgGサブクラス(IgG1、2、3、および4)を含むがこれらに限定されないクラスIgG、またはクラスIgMのものである。抗体は、天然の供給源または組換え供給源由来のインタクトな免疫グロブリンであり得、インタクトな免疫グロブリンの免疫反応性部分であり得る。抗体は、例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ラクダ化単ドメイン抗体、細胞内抗体(「イントラボディ」)、組換え抗体、抗イデオタイプ抗体、ドメイン抗体、直鎖抗体、多重特異性抗体、抗体断片、例えば、Fv、Fab、F(ab)₂、F(ab)₃、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂単鎖可変断片抗体(scFv)、タンデム/ビス-scFv、Fc、pFc'、scFvFc(またはscFv-Fc)、ジスルフィドFv(dsFv)、二重特異性抗体(bc-scFv)、例えば、BiTE抗体;ラクダ科抗体、再表面化抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、単ドメイン抗体(sdAb、NANOBODY(登録商標)としても既知)、キメラ抗体、少なくとも1つのヒト定常領域を含むキメラ抗体、二重親和性抗体、例えば、二重親和性再標的化タンパク質(DART(商標))、二価(divalent)(または二価(bivalent))単鎖可変断片(di-scFv、bi-scFv)(ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディまたはトリボディ、テトラボディなどが挙げられるが、これらに限定されない)、および多価抗体を含む様々な形態で存在し得る。「抗体断片」は、その標的に結合する免疫グロブリン分子の可変領域の少なくとも一部分、すなわち、抗原結合領域を指す。本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、特別の定めのない限り、完全長抗体および抗体断片の両方を指す。

10

20

【0116】

「タンパク質ベースの認識分子」または「PBRM」は、細胞表面マーカーまたは受容体、例えば、膜貫通タンパク質、表面固定化タンパク質、またはプロテオグリカンを認識し、それに結合する分子を指す。いくつかの実施形態では、PBRMは、操作されたシステインを含む。PBRMの例としては、抗体(例えば、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、エブラツズマブ、ベルツズマブ、ラベツズマブ、B7-H4、B7-H3、CA125、CD33、CXCR2、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、HER2、Napi2b、c-Met、メソテリン、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、c-Kit、MUC1、MUC13、Trop-2、および抗5T4)、またはペプチド(LHRH受容体ターゲットングペプチド、EC-1ペプチド)、リポカリン、例えば、アンチカリン、タンパク質、例えば、インターフェロン、リンフォカイン、増殖因子、コロニー刺激因子など、ペプチドまたはペプチド模倣体などが挙げられるが、これらに限定されない。タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを特定の細胞、組織、または位置に標的化することに加えて、標的細胞または経路に対する抗増殖(細胞増殖抑制および/または細胞傷害)活性などの特定の治療効果も有し得る。タンパク質ベースの認識分子は、少なくとも1つの化学反応性基、例えば、-COOH、第一級アミン、第二級アミン、-NHR、-SH、または化学反応性アミノ酸部分もしくは側鎖、例えば、チロシン、ヒスチジン、システイン、もしくはリジンを含むか、または含むように操作され得る。いくつかの実施形態では、PBRMは、所与の標的細胞集団に対して、細胞表面受容体または抗原などの細胞表面分子に特異的に結合するか、またはこれと複合体を形成するリガンド(LG)またはターゲットング部分であり得る。リガンドとその受容体との特異的結合または複合体形成後、細胞は、リガンドまたはリガンド-薬物-コンジュゲートの取り込みを許容し、これは次いで、細胞中に内在化される。本明細書で使用される場合、細胞表面分子「に特異的に結合するか、もしくはこれと複合体を形成する」、または細胞表面分子「を標的化する」リガンドは、分子間力を介して細胞表面分子と優先的に会合する。いくつかの実施形態では、リガンドは、約50nM未満、約5nM未満、または500pM未満のKdで細胞表面分子と優先的に会合することができる。細胞表面分子へのリガンドの結合親和性を測定するための技術は周知であり、例えば、1つの好適な技術は、表面プラズモン共鳴(SPR)と呼ばれる。いくつかの実施形態では、リガンドは、標的化に使用され、それが送

30

40

50

達する薬物から分離している場合には検出可能な治療効果を有しない。いくつかの実施形態では、リガンドは、ターゲティング部分、および治療剤または免疫調節剤（例えば、活性薬物またはプロドラッグの活性を高めるため）の両方として機能する。

【0117】

「操作されたシステイン」は、本明細書で使用される場合、システイン操作標的部分（例えば、システイン操作PBRM）中に存在するシステインアミノ酸を指す。いくつかの実施形態では、システインアミノ酸は、対応する親標的部分（例えば、親PBRM）中の非システインアミノ酸をシステインアミノ酸で置換することによって、システイン操作標的部分に導入される。いくつかの実施形態では、システイン操作標的部分は、システイン操作抗体または抗体断片であり、システインアミノ酸は、（例えば、軽鎖定常領域のV205C（Kabab番号付け）における）対応する親抗体または抗体断片中の非システインアミノ酸をシステインアミノ酸で置換することによって導入される。いくつかの実施形態では、置換は、変異によって達成される。

10

【0118】

「親標的部分」は、本明細書で使用される場合、操作プロセス（例えば、操作されたシステインを導入する操作プロセス）前の、システイン操作標的部分の対応する標的部分を指す。親標的部分は、野生型、変異、または合成であり得ることが理解される。

【0119】

「親タンパク質ベースの認識分子」または「親PBRM」は、本明細書で使用される場合、操作プロセス（例えば、操作されたシステインを導入する操作プロセス）前の、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子の対応するタンパク質ベースの認識分子を指す。親PBRM（例えば、親抗体または抗体断片）は、野生型、変異、または合成であり得ることが理解される。

20

【0120】

「システイン操作」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの操作されたシステインを含むような標的部分（例えば、PBRM（例えば、抗体または抗体断片））の特徴を指す。

【0121】

「生体適合性」は、本明細書で使用される場合、体液または生きている細胞もしくは組織と接触している間に最小限の破壊作用または宿主応答作用しか及ぼさない化合物を記述するよう意図されている。したがって、生体適合性基は、本明細書で使用される場合、上記および本明細書で定義した生体適合性という用語の定義内に入る脂肪族、シクロアルキル、ヘテロ脂肪族、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール部分を指す。「生体適合性」という用語はまた、本明細書で使用される場合、化合物が、認識タンパク質、例えば、天然に生じる抗体、細胞タンパク質、細胞および生物系の他の構成成分との最小の相互作用を、そのような相互作用が特に望まれない限り、示すことを意味すると見なされる。したがって、上記の最小の相互作用を引き起こすよう特に意図されている物質および官能基、例えば、薬物およびプロドラッグは、生体適合性であると思なされる。好ましくは（例えば、抗新生物薬などの細胞傷害性であるよう意図されている化合物を除いて）、化合物は、意図された全身インビボ濃度と同様の濃度でのインビトロにおける正常細胞へのその添加が、インビボでの化合物の半減期（例えば、インビボ投与された化合物のうちの50%の除去/クリアランスに必要な期間）と同等の時間の間に、1%以下の細胞死をもたらす、そのインビボ投与が、最小限かつ医学的に許容される炎症、異物反応、免疫毒性、化学的毒性、および/または他のそのような有害作用を誘発する場合、「生体適合性」である。上記の文章において、「正常細胞」という用語は、試験される化合物によって破壊されるよう、またはそうでなければ有意な影響を受けるよう意図されていない細胞を指す。

30

40

【0122】

「生分解性」：本明細書で使用される場合、「生分解性」化合物または部分は、細胞によって取り込まれると、リソソームもしくは他の化学的機構によって、または加水分解によ

50

って、細胞が、細胞に対する有意な毒性作用なしに再利用または廃棄することができる構成成分へと分解され得るものである。「生体切断性」という用語は、本明細書で使用される場合、「生分解性」と同じ意味を有する。分解断片は、好ましくは、器官もしくは細胞過負荷、またはそのような過負荷もしくは他の有害作用によって引き起こされる病理学的プロセスをインビボでほとんどまたは全く誘発しない。生分解プロセスの例には、酵素および非酵素加水分解、酸化、ならびに還元が含まれる。本明細書に記載される生分解性コンジュゲート（またはそれらの構成成分、例えば、ペプチド含有スキャフォールド、およびスキャフォールドと抗体もしくは薬物分子との間のリンカー）の非酵素加水分解のための好適な条件には、例えば、リソソームの細胞内区画の温度およびpHで、生分解性コンジュゲートを水に曝露することが含まれる。一部のコンジュゲート（またはそれらの構成成分、例えば、ペプチド含有スキャフォールド、およびスキャフォールドと抗体もしくは薬物分子との間のリンカー）の生分解はまた、細胞外で、例えば、分解を促進する因子を放出している活性化マクロファージまたは他の細胞のすぐ近くの、動物体の低pH領域、例えば、炎症部分で強化され得る。本明細書に開示されるコンジュゲートまたはスキャフォールドの完全性は、例えば、サイズ排除HPLCまたはLC/MSによって測定され得る。より迅速な分解が場合によっては好ましくあり得るが、一般に、本明細書に開示されるコンジュゲートまたはスキャフォールドは、細胞内で、細胞によるその断片の代謝または排出の速度を超えない速度で分解することがより望まれ得る。好ましい態様において、本明細書に開示されるコンジュゲートまたはスキャフォールドの生分解副産物は、生体適合性である。

10

20

【0123】

「生物学的利用能」：「生物学的利用能」という用語は、対象に投与された所与の量の薬物または化合物の全身利用能（すなわち、血液/血漿レベル）を指す。生物学的利用能は、投与された剤形から全身循環に達する薬物または化合物の時間（速度）および総量（程度）の両方の測定値を示す絶対項である。

【0124】

「親水性」：「親水性」という用語は、当技術分野におけるこの用語の一般的な意味と必ずしも本質的に異ならず、イオン化可能、極性、もしくは分極可能原子を含有するか、またはそうでなければ水分子によって溶媒和され得る化学部分を指す。したがって、親水性部分または親水基は、本明細書で使用される場合、上記で定義した親水性という用語の定義内に入る脂肪族、シクロアルキル、ヘテロ脂肪族、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアル部分を指す。好適である特定の親水性有機部分の例としては、約1～12個の原子の範囲の原子鎖を含む脂肪族またはヘテロ脂肪族基、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミン、カルボキシル、アミド、カルボン酸エステル、チオエステル、アルデヒド、ニトリル、イソニトリル、ニトロソ、ヒドロキシルアミン、メルカプトアルキル、ヘテロ環、カルバミン酸塩、カルボン酸およびその塩、スルホン酸およびその塩、スルホン酸エステル、リン酸およびその塩、リン酸エステル、ポリグリコールエーテル、ポリアミン、ポリカルボキシレート、ポリエステル、ポリチオエステル、ポリアルコール、ならびにそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、親水性置換基は、カルボキシル基（COOH）、アルデヒド基（CHO）、ケトン基（COC₁₋₄アルキル）、メチロール（CH₂OH）またはグリコール（例えば、CHOH-CH₂OHもしくはCH-(CH₂OH)₂）、NH₂、F、シアノ、SO₃H、PO₃Hなどを含む。

30

40

【0125】

本明細書に開示される化合物（薬物、コンジュゲート、およびスキャフォールドを含む）の親水性は、水和エネルギーの決定を介して直接的に測定され得るか、または2つの液相の間の調査を介して、または例えば、C₄もしくはC₁₈などの既知の疎水性を有する固相上でのHICクロマトグラフィーもしくはクロマトグラフィーによって決定され得る。

【0126】

「生理学的条件」：「生理学的条件」という語句は、本明細書で使用される場合、生体組

50

織の細胞外液体中で遭遇する可能性が高い化学的（例えば、pH、イオン強度）および生化学的（例えば、酵素濃度）条件の範囲に関する。ほとんどの正常組織では、生理学的pHは、約7.0～7.4である。循環血漿および正常な間隙液は、正常な生理学的条件の典型的な例を表す。

【0127】

「多糖」、「炭水化物」、または「オリゴ糖」：「多糖」、「炭水化物」、または「オリゴ糖」という用語は、当技術分野において既知であり、一般に、化学式 $(CH_2O)_n$ を有する物質（式中、一般に、 $n > 2$ である）、およびそれらの誘導体を指す。炭水化物とは、ポリヒドロキシアルデヒドまたはポリヒドロキシケトン、または単純な化学変換、例えば、加水分解、酸化、または還元でのそのような物質への変化である。典型的には、炭水化物は、環状アセタールまたはケタール（例えば、グルコースまたはフルクトース）の形状で存在している。これらの環状ユニット（単糖）は、互いに連結されて、少数（オリゴ糖）またはいくつか（多糖）の単糖ユニットを有する分子を形成し得る。しばしば、単糖ユニットの明確に定義された数、タイプ、および配置を有する炭水化物が、オリゴ糖と呼ばれる一方、単糖ユニットの可変の数および/または配置の分子の混合物からなる炭水化物は、多糖と呼ばれる。「多糖」、「炭水化物」、または「オリゴ糖」という用語は、本明細書において交換可能に使用される。多糖は、天然糖（例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、アラビノース、リボース、およびキシロース）、ならびに/または天然に生じる糖の誘導体（例えば、2'-フルオロリボース、2'-デオキシリボース、およびヘキソース）を含み得る。

10

20

【0128】

「薬物」：本明細書で使用される場合、「薬物」という用語は、生物学的に活性であり、薬物を必要とする対象へのその投与後に所望の生理学的効果を提供する化合物（例えば、活性医薬成分）を指す。

【0129】

「プロドラッグ」：本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、活性薬物の前駆体、すなわち、活性薬物へ変換され得る化合物を指す。典型的に、そのようなプロドラッグは、インビボでプロセシングに供され、これは薬物を生理学的活性形態に変換する。場合によっては、プロドラッグ自体が、所望の生理学的効果を有し得る。所望の生理学的効果は、例えば、治療効果、細胞傷害効果、免疫調節効果などであり得る。

30

【0130】

「細胞傷害性」：本明細書で使用される場合、「細胞傷害性」という用語は、細胞または選択された細胞集団（例えば、癌細胞）に毒性であることを意味する。毒性効果は、細胞死および/または溶解をもたらす得る。ある場合において、毒性効果は、細胞に対する亜致死的な破壊効果、例えば、細胞増殖の減速または阻止であり得る。細胞傷害効果を達成するために、薬物またはプロドラッグは、特に、DNA損傷剤、微小管破壊剤、または細胞傷害性タンパク質もしくはポリペプチドからなる群から選択され得る。

【0131】

「細胞増殖抑制性」：本明細書で使用される場合、「細胞増殖抑制性」という用語は、細胞成長および/または増殖を阻害または停止する薬物または他の化合物を指す。

40

【0132】

「小分子」：本明細書で使用される場合、「小分子」という用語は、天然に生じるか人工的に作り出されるか（例えば、化学合成により）にかかわらず、比較的低い分子量を有する分子を指す。好ましい小分子は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトにおいて局所効果または全身効果をもたらすという点で、生物学的に活性である。特定の好ましい実施形態では、小分子は薬物であり、小分子は、「薬物分子」または「薬物」または「治療剤」と称される。いくつかの実施形態では、薬物分子は、約5 kDa以下のMWを有する。他の実施形態では、薬物分子は、約1.5 kDa以下のMWを有する。実施形態では、薬物分子は、ピンカルカロイド、アウリスタチン、デュオカルマイシン、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、カリケアマイシン、

50

SN38、カンプトテシン、トポイソメラーゼ阻害剤、非天然カンプトテシン、タンパク質合成阻害剤、RNAポリメラーゼ阻害剤、ピロロベンゾジアゼピン、マイタンシノイド、DNA結合薬、DNA挿入薬、NAMPT阻害剤、ツブリシン、免疫調節化合物、およびそれらのアナログから選択される。好ましくは、必ずしもではないが、薬物は、適切な政府機関または行政体、例えば、FDAによって使用に安全かつ有効であるとすでに見なされたものである。いくつかの実施形態では、参照により本明細書に組み込まれる、21 C.F.R. §§ 330.5, 331~361および440~460の下でFDAによって列挙されたヒトに使用するための薬剤、21 C.F.R. §§ 500~589の下でFDAによって列挙された動物に使用するための薬剤はすべて、本明細書に開示される方法、コンジュゲート、およびスキャフォールドに適していると思なされる。本発明を実施する際に使用され得るクラスの薬物分子としては、抗癌物質、放射性核種、ビタミン、抗AIDS物質、抗生物質、免疫抑制薬、免疫調節化合物、抗ウイルス物質、酵素阻害剤、神経毒、オピオイド、催眠薬、抗ヒスタミン剤、潤滑剤、精神安定薬、抗痙攣薬、筋肉弛緩薬および抗パーキンソン物質、鎮痙薬および筋肉収縮薬（チャンネル遮断薬、縮瞳薬、および抗コリン作用薬を含む）、抗緑内障化合物、抗寄生虫および/または抗原虫化合物、細胞-細胞外マトリックス相互作用のモジュレーター（細胞成長阻害剤および抗接着分子を含む）、血管拡張薬、DNA、RNA、またはタンパク質合成の阻害剤、抗高血圧薬、鎮痛薬、解熱薬、ステロイド性および非ステロイド性抗炎症薬、抗血管新生因子、抗分泌因子、抗凝血薬および/または抗血栓薬、局所麻酔薬、眼薬、プロスタグランジン、抗うつ薬、抗精神病物質、制吐薬、造影剤が挙げられるが、これらに限定されない。多くの大分子もまた薬物であり、そのような大分子が、本明細書に記載されるコンジュゲートおよび他の構築物において使用されてもよい。好適な大分子の例としては、例えば、アミノ酸ベースの分子が挙げられる。アミノ酸ベースの分子は、特に、例えば、ペプチド、ポリペプチド、酵素、抗体、免疫グロブリン、またはそれらの機能的断片を包含し得る。

10

20

30

40

50

【0133】

本開示で使用するのに適した、すべてを網羅するものではないがさらに完全なクラスおよび特定の薬物のリストは、“Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications” Axel Kleemann and Jurgen Engel, Thieme Medical Publishing, 1999、および“Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals” Susan Budavari et al. 編集、CRC Press, 1996で見ることができ、この両方が、参照により本明細書に組み込まれる。好ましい実施形態では、本開示で使用される薬物は、標的細胞または経路に対して抗増殖（細胞増殖抑制および/または細胞傷害）活性を有する治療剤である。薬物は、化学反応性基、例えば、-COOH、第一級アミン、第二級アミン、-NHR、-OH、-SH、-C(O)H、-C(O)R、-C(O)NHR^{2b}、C(S)OH、-S(O)₂OR^{2b}、-P(O)₂OR^{2b}、-CN、-NC、または-ONOを有し得、式中、Rは、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分であり、R^{2b}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロ環式部分である。

【0134】

「活性形態」は、本明細書で使用される場合、インビボまたはインビトロにおいて意図される薬学的有効性を示す化合物の形態を指す。特に、本開示のコンジュゲートによって送達されるよう意図される薬物分子が、コンジュゲートから放出される場合、活性形態は、意図される治療特性を示す薬物自体またはその誘導体であり得る。コンジュゲートからの薬物の放出は、薬物を本開示のスキャフォールドまたはコンジュゲートに結合するリンカーの生分解性結合の開裂によって達成され得る。したがって、活性薬物誘導体は、リンカーの一部を含み得る。

【0135】

「診断標識」：本明細書で使用される場合、診断標識という用語は、当技術分野で既知の

分析方法を使用して、インビボまたはエクスピボで検出され得る原子、原子群、部分もしくは官能基、ナノ結晶、または物質組成物の他の個別の要素を指す。本開示のコンジュゲートと結び付けられる場合、そのような診断標識は、インビボでのコンジュゲートのモニタリングを可能にする。代替としてまたは加えて、診断標識を含む構築物および組成物は、生物学的機能または構造をモニターするために使用され得る。診断標識の例として、医療診断処置で使用され得る標識、例えば、ガンマ - シンチグラフィーおよび陽電子放出断層撮影 (PET) 用の放射性同位体 (放射性核種)、磁気共鳴画像法 (MRI) 用の造影剤 (例えば、常磁性原子および超常磁性ナノ結晶)、コンピューター断層撮影および他の X 線に基づく画像検査法用の造影剤、超音波に基づく診断方法 (超音波検査) 用の薬剤、中性子放射化用の薬剤 (例えば、ホウ素、ガドリニウム)、様々な光学処置用のフルオロフォア、ならびに、一般に、電磁場もしくは電磁波を放射、反射、吸収、散乱することができるか、またはそうでなければそれに影響を与えることができる部分 (例えば、ガンマ線、X 線、電波、マイクロ波、光)、粒子 (例えば、アルファ粒子、電子、陽電子、中性子、陽子)、または他の放射形態、例えば、超音波が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0136】

「動物」：動物という用語は、本明細書で使用される場合、ヒト、ならびに例えば、哺乳動物、鳥、爬虫類、両生類、魚、虫、および単細胞を含む、任意の発達段階における非ヒト動物を指す。細胞培養物および生組織試料は、複数の動物であると見なされる。好ましくは、非ヒト動物は、哺乳動物 (例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、霊長類、またはブタ) である。動物は、トランスジェニック動物であってもヒトクローンであってもよい。「対象」という用語は、動物を包含する。

20

【0137】

「有効量」：一般に、活性薬剤または薬物送達デバイスに言及する場合、「有効量」という用語は、所望の生物学的応答を引き起こすのに必要な量を指す。当業者によって認識されるように、薬剤またはデバイスの有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達されるべき薬剤、封入しているマトリックスの組成、標的組織などの要因に応じて変化し得る。いくつかの実施形態では、個体を免疫化するために送達されるべき抗原を含有する微粒子の有効量は、投与された抗原を有する生物で感染を予防するのに十分な免疫応答をもたらす量である。

30

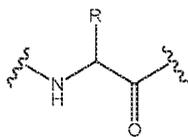
【0138】

「天然アミノ酸」は、本明細書で使用される場合、天然に存在するタンパク質中に見られる一般的な、天然に存在する L - アミノ酸のいずれか 1 つ、例えば、グリシン (Gly)、アラニン (Ala)、バリン (Val)、ロイシン (Leu)、イソロイシン (Ile)、リジン (Lys)、アルギニン (Arg)、ヒスチジン (His)、プロリン (Pro)、セリン (Ser)、トレオニン (Thr)、フェニルアラニン (Phe)、チロシン (Tyr)、トリプトファン (Trp)、アスパラギン酸 (Asp)、グルタミン酸 (Glu)、アスパラギン (Asn)、グルタミン (Gln)、システイン (Cys)、メチオニン (Met)、またはその立体異性体、例えば、イソグルタミン酸 (iGlu) またはイソアスパラギン酸 (iAsp) を指す。特別の定めのない限り、アミノ酸への言及は、アミノ酸自体およびその立体異性体を含む。いくつかの実施形態では、「グルタミン酸」という用語は、Glu および iGlu の両方を含み、一方、「アスパラギン酸」という用語は Asp および iAsp の両方を含む。

40

【0139】

「非天然アミノ酸」は、本明細書で使用される場合、天然アミノ酸ではない任意のアミノ酸を指す。これには、例えば、 α 、 β 、 γ 、D -、L - アミノアシル残基を含むアミノ酸が含まれる。より一般に、非天然アミノ酸は、一般式



の残基を含み、式中、側鎖 R は、天然に存在するアミノ酸側鎖以外の鎖である。例示的な非天然アミノ酸としては、サルコシン（N - メチルグリシン）、シトルリン（c i t）、ホモシトルリン、 β - ウレイドアラニン、チオシトルリン、ヒドロキシプロリン、アロトレオニン、ピペコリン酸（ホモプロリン）、 β - アミノイソ酪酸、tert - ブチルグリシン、tert - ブチルアラニン、アロ - イソロイシン、ノルロイシン、 β - メチルロイシン、シクロヘキシルグリシン、 β - シクロヘキシルアラニン、 β - シクロペンチルアラニン、 β - メチルプロリン、フェニルグリシン、 β - メチルフェニルアラニン、およびホモフェニルアラニンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0140】

「H」、 β - H」、または「水素」は、本明細書で使用される場合、水素原子を指すために交換可能に使用され得ることが理解される。

【0141】

「アルキル」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、示される数の炭素原子を有する、置換または非置換、直鎖または分岐鎖、飽和または不飽和の炭化水素を指す（例えば、「 β - C₁ - 8 アルキル」または「 β - C₁ - 10 アルキル」は、それぞれ 1 ~ 8 または 1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基を指す）。炭素原子の数が示されていない場合、アルキル基は、1 ~ 8 つの炭素原子を有する。代表的な直鎖「 β - C₁ - 8 アルキル」基としては、 β - メチル、 β - エチル、 β - n - プロピル、 β - n - ブチル、 β - n - ペンチル、 β - n - ヘキシル、 β - n - ヘプチル、および β - n - オクチルが挙げられるが、これらに限定されず、一方、分岐鎖 β - C₁ - 8 アルキルとしては、 β - イソプロピル、 β - sec - ブチル、 β - イソブチル、 β - tert - ブチル、 β - イソペンチル、および β - 2 - メチルブチルが挙げられるが、これらに限定されず、不飽和 β - C₂ - 8 アルキルとしては、 β - ビニル、 β - アリル、 β - 1 - ブテニル、 β - 2 - ブテニル、 β - イソブチレニル、 β - 1 - ペンテニル、 β - 2 - ペンテニル、 β - 3 - メチル - 1 - ブテニル、 β - 2 - メチル - 2 - ブテニル、 β - 2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、 β - 1 - ヘキシル、 β - 2 - ヘキシル、 β - 3 - ヘキシル、 β - アセチレニル、 β - プロピニル、 β - 1 - ブチニル、 β - 2 - ブチニル、 β - 1 - ペンチニル、 β - 2 - ペンチニル、および β - 3 - メチル - 1 - ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、非置換である。アルキル基は、1 つ以上の基で置換され得る。他の態様では、アルキル基は、飽和される。

20

30

【0142】

「アルキレン」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、指定数の炭素原子、典型的に 1 ~ 10 個の炭素原子の、かつ親アルカンの同じまたは 2 つの異なる炭素原子からの 2 つの水素原子の除去によって得られる 2 つの一価ラジカル中心を有する、置換または非置換、飽和または不飽和、分岐鎖または直鎖または環式の炭化水素基を指す。典型的なアルキレン基としては、メチレン（ β - CH₂ - ）、1, 2 - エチル（ β - CH₂CH₂ - ）、1, 3 - プロピル（ β - CH₂CH₂CH₂ - ）、1, 4 - ブチル（ β - CH₂CH₂CH₂CH₂ - ）などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキレンは、分岐鎖または直鎖炭化水素である（すなわち、それは環式炭化水素ではない）。本明細書で提供される実施形態のいずれかにおいて、アルキレンは、飽和アルキレンであり得る。

40

【0143】

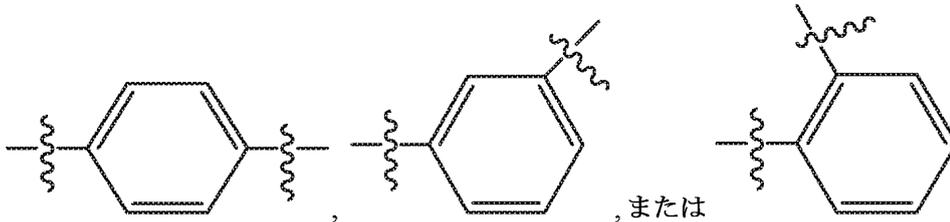
「アリール」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、親芳香族環系の単一の炭素原子からの 1 つの水素原子の除去によって得られる、6 ~ 20 個の炭素（好ましくは 6 ~ 14 個の炭素）原子の、置換または非置換の一価炭素環式芳香族炭化水素基を意味する。一部のアリール基は、「Ar」としての例示的な構造で表され

50

る。典型的なアリール基としては、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニルなどから得られる基が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアリール基は、フェニル基である。

【0144】

「アリーレン」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、上記に定義されるアリール基の水素原子のうちの1つが結合で置き換えられた（すなわち、それは二価である）アリール基であり、フェニルを例示的な基として、下記の構造に示されるようなオルト、メタ、またはパラ配向にあり得る。



10

【0145】

いくつかの実施形態では、例えば、多官能性リンカーまたは薬物ユニットがアリーレンを含む場合、アリーレンは、上記に定義されるアリール基の水素原子のうちの1つまたは2つが結合で置き換えられたアリール基である（すなわち、アリーレンは二価または三価であり得る）。

20

【0146】

「ヘテロ環」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、ある数の（例えば3～8つのまたはC₃-8）炭素原子（環員とも呼ばれる）と、N、O、P、またはSから独立して選択される1～4つのヘテロ原子環員とを有し、かつ親環系の環原子からの1つの水素原子の除去によって得られる、一価の置換または非置換、芳香族（「ヘテロアリール」）または非芳香族（「ヘテロシクロアルキル」）の単環式、二環式、三環式、または四環式環系を指す。ヘテロ環中の1つ以上のN、C、またはS原子が酸化され得る。ヘテロ原子を含む環は、芳香族であっても非芳香族であってもよい。特に断りのない限り、ヘテロ環は、安定した構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子において、そのペンダント基に結合される。ヘテロ環（例えば、C₃-8ヘテロ環）の代表例としては、ピロリジニル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエン、インドリル、ベンゾピラゾリル、ピロリル、チオフエニル（チオフエン）、フラニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソチアゾリル、およびイソオキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0147】

「ヘテロシクロ」または「ヘテロシクロ-」は、本明細書で使用される場合、上記に定義されるヘテロ環の追加の水素原子のうちの1つ以上が結合で置き換えられたヘテロ環基（例えば、C₃-8ヘテロ環）を指す（すなわち、それは多価、例えば二価または三価である）。いくつかの実施形態では、親水基、多官能性リンカー、またはリンカー-薬物部分がヘテロシクロを含む場合、ヘテロシクロは、上記に定義されるヘテロ環基の水素原子のうちの1つまたは2つが結合で置き換えられたヘテロ環基である（すなわち、ヘテロシクロは二価または三価であり得る）。

40

【0148】

「炭素環」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、親環系の環原子からの1つの水素原子の除去によって得られる、ある数の（例えば、3～8つのまたはC₃-8）炭素原子（環員とも呼ばれる）を有する、一価の置換または非置換、芳香族（「アリール」）または飽和もしくは不飽和非芳香族（「シクロアルキル」）の単環式、二環式、三環式、または四環式炭素環式環系である。炭素環は、3、4、5、6、7、または8員であり得る。代表的なC₃-8炭素環としては、シクロプロピル、シク

50

ロブチル、シクロペンチル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、フェニル、1,3-シクロヘキサジエニル、1,4-シクロヘキサジエニル、シクロヘブチル、1,3-シクロヘプタジエニル、1,3,5-シクロヘプタトリエニル、シクロオクチル、およびシクロオクタジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0149】

「カルボシクロ」または「カルボシクロ-」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書で使用される場合、上記に定義されるC₃-8炭素環基の水素原子の別のものが結合で置き換えられた炭素環基を指す（すなわち、それは二価である）。選択される実施形態では、例えば、親水基、多官能性リンカー、またはリンカー-薬物部分がカルボシクロを含む場合、カルボシクロは、上記に定義される炭素環基の水素原子のうちの1つまたは2つが結合で置き換えられた炭素環基である（すなわち、カルボシクロは二価または三価であり得る）。

10

【0150】

「ヘテロアルキル」は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、本明細書で使用される場合、特別の定めのない限り、指定数の炭素原子、ならびにO、N、Si、およびSからなる群から選択される1~10個、好ましくは1~3つのヘテロ原子からなる、完全に飽和しているかまたは1~3の不飽和度を含有する、安定した直鎖もしくは分岐鎖炭化水素、またはそれらの組み合わせを意味し、ここで、窒素および硫黄原子は、任意に酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化されてもよい。ヘテロ原子（複数可）O、N、およびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に、またはアルキル基が分子の残りに結合される位置に配置され得る。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残りに結合される位置を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置され得る。例としては、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-O-CH₃、および-CH=CH-N(CH₃)-CH₃が挙げられる。例えば、-CH₂-NH-OCH₃および-CH₂-O-Si(CH₃)₃などの、多くても2つのヘテロ原子が連続していてもよい。好ましい実施形態では、C₁-4ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、1~4つの炭素原子および1つまたは2つのヘテロ原子を有し、C₁-3ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、1~3つの炭素原子および1つまたは2つのヘテロ原子を有する。いくつかの態様では、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、飽和されている。

20

30

【0151】

「ヘテロアルキレン」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、本明細書で使用される場合、-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-および-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-によって例示されるような、ヘテロアルキル（上記で考察されるような）から得られる二価基を意味する。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子は、鎖末端のいずれかまたは両方を占めることができる。さらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基について、連結基の配向は暗示されない。選択される実施形態では、例えば、親水基、多官能性リンカー、またはリンカー-薬物部分がヘテロアルキレンを含む場合、ヘテロアルキレンは、上記に定義されるヘテロアルキル基の水素原子のうちの1つまたは2つが結合で置き換えられたヘテロアルキル基である（すなわち、ヘテロアルキレンは二価または三価であり得る）。

40

【0152】

「置換されていてもよい」は、本明細書で使用される場合、化学部分（例えば、アルキル、ヘテロアルキル、炭素環、およびヘテロ環など）が置換されるかまたは非置換であるかのいずれかであることを意味する。特別の定めのない限り、本明細書に開示される化学部分は、置換されていてもよい。化学部分が置換されている場合、1つ以上の水素原子は各々独立して、置換基で置き換えられる。典型的な置換基としては、-X'、-R'、-O、

50

-OR'、-SR'、-S、-N(R')₂、-N(R')₃、=NR'、-C(X')₃、
 -CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO₂、=N₂、
 N₃、-NR'C(=O)R'、-C(=O)R'、-C(=O)N(R'₂)、-SO₃-
 、-SO₃H、-S(=O)₂R'、-OS(=O)₂OR'、-S(=O)₂NR'、
 S(=O)R'、-OP(=O)(OR')₂、-P(=O)(OR')₂、-PO₃-、
 -PO₃H₂、-AsO₂H₂、-C(=O)R'、-C(=O)X'、-C(=S)R'
 、-CO₂R'、-CO₂-、-C(=S)OR'、C(=O)SR'、C(=S)SR'、
 C(=O)N(R')₂、C(=S)N(R')₂、またはC(=NR')N(R')₂が挙
 げられるが、これらに限定されず、式中、各X'は独立して、ハロゲン：-F、-Cl、
 -Br、または-Iであり、各R'は独立して、-H、-C₁-₂₀アルキル、-C₆-
₂₀アリール、-C₃-C₁₄ヘテロ環、保護基、またはプロドラッグ部分である。典型
 的な置換基には、オキソ(=O)も含まれる。

10

【0153】

「リンカー-薬物部分」は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示されるコンジュ
 ゲートの非ターゲティング部分を指す。リンカー-薬物部分のリンカー構成成分は、多官
 能性リンカーと薬物ユニットとの間に挿入された、放出可能アセンブリユニットと称され
 る放出機構を有する。

【0154】

「多官能性リンカー」は、本明細書で使用される場合、1つ以上の親水基、1つ以上の薬
 物ユニット、およびターゲティング部分(例えば、PBRM)を連結して、本明細書に開
 示されるようなコンジュゲートまたはスキャフォールドを形成する、リンカーを指す。多
 官能性リンカーへのこれらの構成成分の連結は、並列または直列のいずれであってもよい
 。いくつかの実施形態では、多官能性リンカーは、ターゲティング部分と親水基との間に
 ペプチド部分を含み、ここで、ペプチド部分は、少なくとも2つのアミノ酸を含む。他の
 実施形態では、親水基がポリアルコールまたはその誘導体である場合、多官能性リンカー
 は、少なくとも2つのアミノ酸のペプチド部分を含む必要はない。他の実施形態では、親
 水基がグルコシル-アミン、ジ-グルコシル-アミン、トリ-グルコシル-アミン、また
 はそれらの誘導体である場合、多官能性リンカーは、少なくとも2つのアミノ酸のペプ
 チド部分を含む必要はない。

20

【0155】

本明細書で使用される場合、「並列配向」、「並列配置」、「並列連結」という語句、ま
 たは同様の用語は、並列配置または並列配向または並列連結された構成成分が、各々が多
 官能性リンカーへ拘束された1つの末端と1つの遊離末端とを有するように、多官能性リ
 ンカーに結合されている配置を指す。「並列」という用語は、本明細書で使用され、2つ
 の構成成分が、空間で並んでいるか、またはある程度の長さもしくはそれらの全長にわた
 って、それらの間で同じ距離を有することを示すために使用されてはいない。並列配向さ
 れた構成成分自体が分岐しており、複数の末端を有する場合、それは依然として1つの拘
 束末端のみを有する。いくつかの実施形態では、所与のリンカー-薬物部分についての疎
 水性を覆うために必要とされる親水基のみが、薬物ユニットに対して並列配向にあり、こ
 れは、多官能性リンカーに連結された薬物ユニットおよび親水基のすべてが、互いに対し
 て並列配向にあることを必ずしも必要としない。他の実施形態では、多官能性リンカーに
 連結された薬物ユニットおよび親水基のすべてが、互いに対して並列配向にある。

30

40

【0156】

「直列配向」もしくは「直列配置」もしくは「直列連結」という語句、または同様の用語
 は、直列配向された構成成分が2つの拘束末端を有するように結合されている、本開示の
 コンジュゲートまたはスキャフォールド中の構成成分の配置を指し、各末端は、本開示の
 コンジュゲートまたはスキャフォールドの異なる構成成分に連結されている。いくつかの
 実施形態では、PEGユニットまたはサブユニットを特徴付ける、1つ以上の(OCH₂
 CH₂)サブユニットが、薬物ユニットとターゲティング部分との間に挿入されている。

【0157】

50

「遊離薬物」は、本明細書で使用される場合、親水基またはリガンドユニットの分解産物に直接的にも間接的にも共有結合していない、薬物部分の生物学的に活性な形態を指す。遊離薬物は、リンカー - 薬物部分中の放出可能アセンブリユニットによって提供される放出機構を介して多官能性リンカーから開裂された直後に、または細胞内変換もしくは代謝後に存在する場合の薬物を指し得る。いくつかの態様では、遊離薬物は、形態 H - D を有するか、または荷電部分として存在し得る。遊離薬物は、所望の生物学的効果を発揮することができる薬理活性種である。いくつかの態様では、薬理活性種は親薬物ではなくてもよく、後続の細胞内代謝を受けていないターゲティング部分に薬物が連結されるリンカーの構成成分を含んでもよい。

【0158】

10

疎水性は、 $clogP$ を使用して測定され得る。 $clogP$ は、オクタノール / 水分配係数 (暗示的な水素を含む) の対数として定義され、Chemical Computing Group からのプログラム MOE (商標) を使用して計算され得る (Wildman, S. A., Crippen, G. M.; Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions; J. Chem. Inf. Comput. Sci. 39 No. 5 (1999) 868 - 873 を使用して計算される $clogP$ 値) 。

【0159】

いくつかの実施形態では、本開示は、ターゲティング部分 - 薬物コンジュゲートの集団を含む、ターゲティング部分 - 薬物コンジュゲート組成物を提供する。ターゲティング部分 - 薬物コンジュゲートは、1つのターゲティング部分ユニットおよびそれに結合された複数のリンカー - 薬物部分を含む。好ましくは、コンジュゲート中1つのターゲティング部分当たり平均約2 ~ 約6、約2 ~ 約4、または約1 ~ 約2つのリンカー - 薬物部分 (例えば、式 (I) の d_{13}) がある。ターゲティング部分への例示的な結合は、チオエーテル結合による。ターゲティング部分上の例示的なコンジュゲーション部位は、鎖間ジスルフィド残基の還元から得られるチオール基、および / またはターゲティング部分に導入されたチオール含有残基 (例えば、導入されたシステイン) である。結合は、例えば、鎖間ジスルフィド、および0 ~ 8つの導入されたシステイン残基から得られるチオール残基を介したものであり得る。

20

【0160】

30

本明細書で使用される場合、ポリマーの「分子量」または「MW」は、特別の定めのない限り、重量平均分子量を指す。

【0161】

本開示は、本化合物において生じる原子のすべての同位体を含むよう意図される。同位体には、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な例であって限定ではないが、水素の同位体には、トリチウムおよび重水素が含まれる。炭素の同位体には、 ^{13}C および ^{14}C が含まれる。

【0162】

本開示の化合物、スキャフォールド、またはコンジュゲートは、2つ以上の異性体で存在し得る。化合物、スキャフォールド、またはコンジュゲートが本明細書に記載される場合、本開示は、その化合物、スキャフォールド、またはコンジュゲートのすべての異性体を指すことが理解される。そのような開示は、適用可能な場合、位置異性体、光学異性体、および互変異性体を指す。いくつかの実施形態では、光学異性体としては、エナンチオマー、ジアステレオマー、キラル異性体、および非キラル異性体が挙げられる。いくつかの実施形態では、光学異性体としては、単離された光学異性体、ならびにラセミおよび非ラセミ混合物を含む光学異性体の混合物が挙げられる。異性体は、単離形態か、または1つ以上の他の異性体との混合物中に存在し得る。特に指示のない限り、本明細書に記載される任意の化合物、スキャフォールド、またはコンジュゲートは、化合物、スキャフォールド、もしくはコンジュゲートの各異性体、またはそれらの任意の混合物を指すよう意図される。化合物、スキャフォールド、またはコンジュゲートが特定の異性体として表現され

40

50

る場合、本開示は、その特定の異性体に限定されず、任意の実施形態として特定の異性体を指し得ることが理解される。

【0163】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、スキヤフォールド、またはコンジュゲートは、シスおよび/またはトランス異性体として存在し得る。特に指示のない限り、本明細書に記載される任意の化合物、スキヤフォールド、またはコンジュゲートは、化合物、スキヤフォールド、またはコンジュゲートのシス異性体またはトランス異性体、ならびにそれらの任意の混合物を指すよう意図される。化合物、スキヤフォールド、またはコンジュゲートがシスまたはトランス異性体として表現される場合、本開示は、その特定のシスまたはトランス異性体に限定されず、任意の実施形態として特定のシスまたはトランス異性体を指し得ることが理解される。

10

【0164】

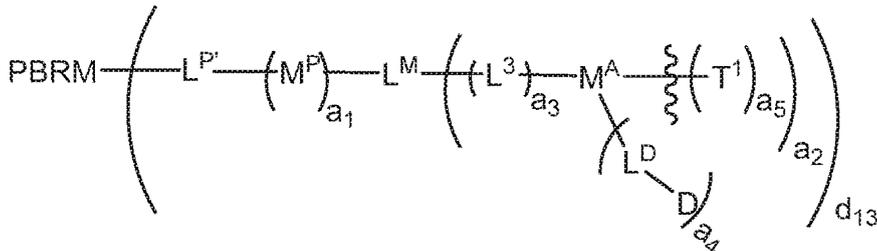
いくつかの実施形態では、本開示の化合物、スキヤフォールド、またはコンジュゲートは、位置異性体として存在し得る。特に指示のない限り、本明細書に記載される任意の化合物、スキヤフォールド、またはコンジュゲートは、化合物、スキヤフォールド、もしくはコンジュゲートの各位置異性体、またはそれらの任意の混合物を指すよう意図される。化合物、スキヤフォールド、またはコンジュゲートが特定の位置異性体として表現される場合、本開示は、その特定の位置異性体に限定されず、任意の実施形態として特定の位置異性体を指し得ることが理解される。特定の立体配置の指定がないか、またはすべてではないがキラル中心についてのそのような指定がある、本開示の化合物、スキヤフォールド、またはコンジュゲートの記述または描写は、そのような指定されていないキラル中心について、ラセミ体、ラセミ混合物、各個々のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、および化合物の各個々のジアステレオマーを包含するよう意図され、ここで、そのような形態は、1つ以上の不斉中心の存在により可能である。

20

【0165】

コンジュゲートおよびペプチド含有スキヤフォールド

いくつかの態様では、本開示は、タンパク質ベースの認識分子(PBRM)を有する式(I)のコンジュゲートに関し、



30

(I)

式中、

a_1 は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、

a_2 は、1 ~ 3 の整数であり、

a_3 は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、

a_4 は、1 ~ 約 5 の整数であり、

a_5 は、1 ~ 3 の整数であり、

d_{13} は、1 ~ 約 6 の整数であり、

PBRM は、タンパク質ベースの認識分子を意味し、PBRM は、操作されたシステインを含み、

$\text{L}^{\text{P}'}$ は、PBRM の操作されたシステインを M^{P} に連結する二価リンカー部分であり、

そのうち対応する一価部分 L^{P} は、PBRM の操作されたシステインと共有結合を形成することができる官能基 W^{P} を含有し、

M^{P} は、存在する場合、ストレッチャーユニットであり、

40

50

L M は、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、L M が結合である場合、a₂ は 1 であるか、L M が三価リンカーである場合、a₂ は 2 であるか、または L M が四価リンカーである場合、a₂ は 3 であり、
 L³ は、存在する場合、カルボニル含有部分であり、
 M^A は、少なくとも 2 つのアミノ酸を含有するペプチド部分を含み、
 T¹ は、親水基であり、T¹ と M^A との間の

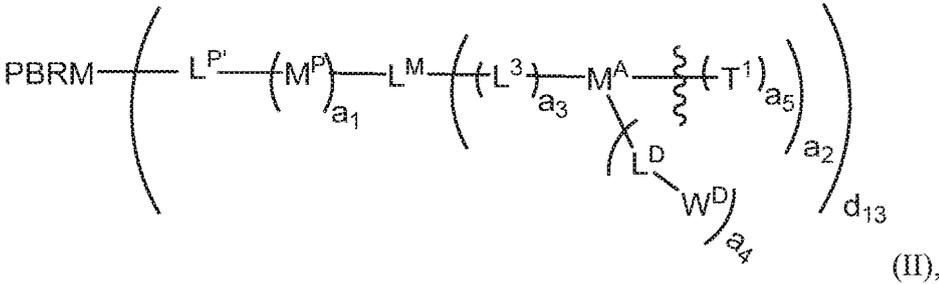


10

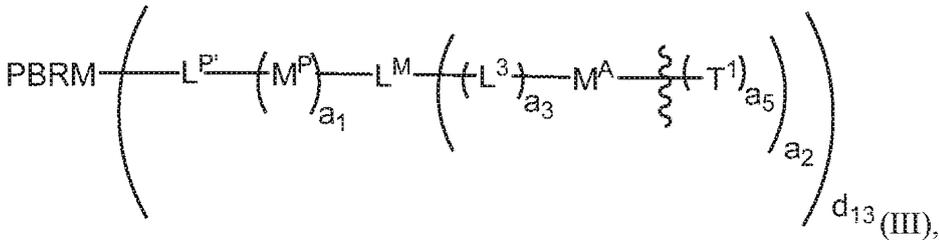
は、T¹ および M^A の直接的または間接的結合を意味し、
 D の各出現は独立して、約 5 k D a 以下の分子量を有する治療剤であり、
 L^D の各出現は独立して、D を M^A に連結する二価リンカー部分であり、少なくとも 1 つの開裂可能結合を含み、これにより結合が破壊されると、D がその意図される治療効果のために活性形態で放出される。

【 0 1 6 6 】

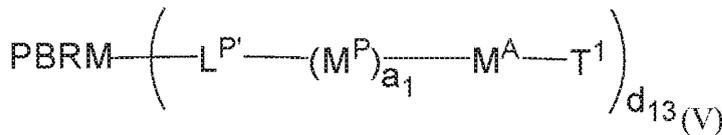
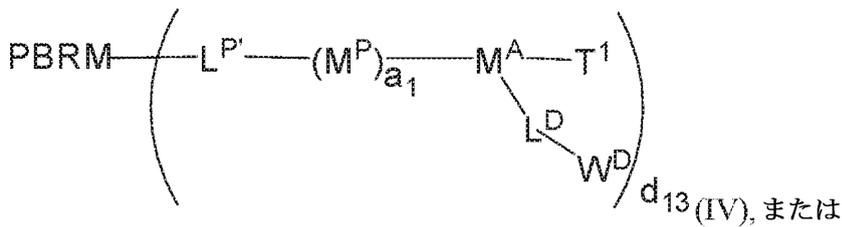
いくつかの態様では、本開示は、式 (I I) ~ (V) のいずれか 1 つであるペプチド含有スキャフォールドに関し、



20



30



40

式中、

- a₁ は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、
- a₂ は、存在する場合、3 であり、
- a₃ は、存在する場合、0 ~ 1 の整数であり、
- a₄ は、存在する場合、1 ~ 約 5 の整数であり、
- a₅ は、存在する場合、1 ~ 3 の整数であり、

50

d_{13} は、1 ~ 約 6 の整数であり、

PBRM は、タンパク質ベースの認識分子を意味し、PBRM は、操作されたシステインを含み、

L^P は、PBRM の操作されたシステインを M^P に連結する二価リンカー部分であり、そのうち対応する一価部分 L^P は、PBRM の操作されたシステインと共有結合を形成することができる官能基 W^P を含有し、

M^P は、存在する場合、ストレッチャーユニットであり、

L^M は、存在する場合、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 L^M が結合である場合、 a_2 は 1 であるか、 L^M が三価リンカーである場合、 a_2 は 2 であるか、または L^M が四価リンカーである場合、 a_2 は 3 であり、

L^3 は、存在する場合、カルボニル含有部分であり、

MA は、少なくとも 2 つのアミノ酸を含有するペプチド部分を含み、

T1 は、親水基であり、T1 と MA との間の



は、T1 および MA の直接的または間接的結合を意味し、

W^D の各出現は独立して、約 5 kDa 以下の分子量を有する治療剤 (「D」) の官能基と共有結合を形成することができる官能基であり、

L^D の各出現は独立して、 W^D または D を MA に連結する二価リンカー部分であり、 L^D は、少なくとも 1 つの開裂可能結合を含み、これにより結合が破壊されると、D がその意図される治療効果のために活性形態で放出される。

【0167】

本開示のコンジュゲートおよびスキャフォールドは、適用可能な場合、以下の特徴のうちの 1 つ以上を含むことができる。

【0168】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 1 ~ 約 6 の整数である (例えば、 d_{13} は 1、2、3、4、5、または 6 である)。

【0169】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 2 ~ 約 6 の整数である (例えば、 d_{13} は 2、3、4、5、または 6 である)。

【0170】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 4 ~ 約 6 の整数である (例えば、 d_{13} は 4、5、または 6 である)。

【0171】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 1 ~ 約 4 の整数である (例えば、 d_{13} は 1、2、3、または 4 である)。

【0172】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 2 ~ 約 4 の整数である (例えば、 d_{13} は 2、3、または 4 である)。

【0173】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 3 ~ 約 4 の整数である。

【0174】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は、約 1 ~ 約 2 の整数である。

【0175】

いくつかの実施形態では、 d_{13} は 1 である。いくつかの実施形態では、 d_{13} は 2 である。いくつかの実施形態では、 d_{13} は 3 である。いくつかの実施形態では、 d_{13} は 4 である。いくつかの実施形態では、 d_{13} は 5 である。いくつかの実施形態では、 d_{13} は 6 である。

10

20

30

40

50

【0176】

いくつかの実施形態では、 L^3 は、存在する場合、 $-X-C_{1-10}$ アルキレン- $C(O)$ -を含み、 X は L^M に直接連結されており、式中、 X は、 CH_2 、 O 、または NR_5 であり、 R_5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、 $COOH$ 、または $COO-C_{1-6}$ アルキルである。

【0177】

いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ または $-CH_2-(CH_2)_v-C(O)-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ であり、式中、各 v は独立して、 $1 \sim 10$ の整数である。いくつかの実施形態では、 L^3 は、存在する場合、 $-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ または $-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ である。

10

【0178】

いくつかの実施形態では、各 v は独立して、 $1 \sim 6$ もしくは $2 \sim 4$ の整数であるか、または v は2である。

【0179】

いくつかの実施形態では、 a_4 は1である。

【0180】

いくつかの実施形態では、 a_4 は2である。いくつかの実施形態では、 a_4 は3である。いくつかの実施形態では、 a_4 は4である。

【0181】

いくつかの実施形態では、 a_4 は5である。

20

【0182】

$L^{P'}$

いくつかの実施形態では、 $L^{P'}$ は、 $PBRM$ の操作されたシステインを M^P に連結する二価リンカー部分であり、そのうち対応する一価部分は L^P である。

【0183】

いくつかの実施形態では、 L^P は、 $PBRM$ の操作されたシステインに連結されていない場合、 $L^{P'}$ の対応する一価部分である。いくつかの実施形態では、 L^P は、末端基 W^P を含み、各 W^P は独立して、

30

40

50

(1) 	(2) 	(3)
(4) 	(5) 	(6)
(7) 	(8) 	(9)
(10) 	(11) 	(12)
(13) 	(14) 	(15)

10

20

30

であり、式中、

環 B は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

R¹K は、脱離基であり、

R¹A は、硫黄保護基であり、

R²J は、水素、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、または炭素環式部分であり、

R³J は、C₁-6アルキルであり、Z₁、Z₂、Z₃、および Z₇ の各々は独立して、炭素または窒素原子である。

【0184】

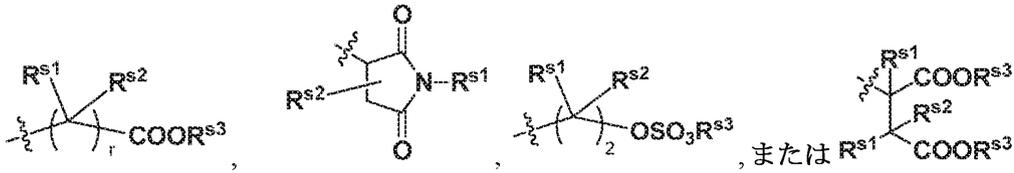
いくつかの実施形態では、各 R¹K は、ハロまたは RC(O)O- であり、式中、R は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【0185】

いくつかの実施形態では、各 R¹A は独立して、

40

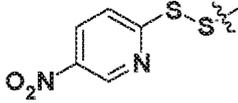
50



であり、式中、 r は、1または2であり、 R^{s1} 、 R^{s2} 、および R^{s3} の各々は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【0186】

いくつかの実施形態では、 W^P は、

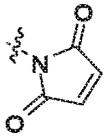


10

である。

【0187】

いくつかの実施形態では、 W^P は、

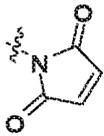


20

である。

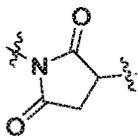
【0188】

いくつかの実施形態では、 W^P が



30

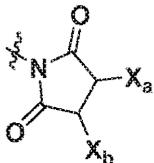
である場合、 L^P は、



を含む。

【0189】

いくつかの実施形態では、 W^P は

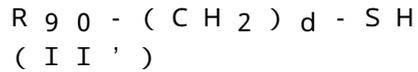


40

であり、 X_a および X_b のうちの一方はHであり、他方はマレイミドブロッキング部分である。いくつかの実施形態では、マレイミドブロッキング化合物（すなわち、マレイミドと反応して、それをスクシンイミドに変換することができる化合物）は、例えば、リンカー-薬物部分とPBRM（例えば、PBRMの操作されたシステイン）との間の反応をクエンチするために使用され得、マレイミドブロッキング部分は、変換時にスクシンイミド

50

に結合された化学部分を指す。いくつかの実施形態では、マレイミドブロッキング部分は、マレイミド基と式 (I I ') のチオール含有化合物との反応で2つのオレフィン炭素原子のうちの1つに共有結合し得る部分であり、



式中、

R_{90} は、 NHR_{91} 、 OH 、 $COOR_{93}$ 、 $CH(NHR_{91})COOR_{93}$ 、または置換フェニル基であり、

R_{93} は、水素または C_{1-4} アルキルであり、

R_{91} は、水素、 CH_3 、または CH_3CO であり、

d は、1 ~ 3 の整数である。

【 0 1 9 0 】

いくつかの実施形態では、マレイミドブロッキング化合物は、システイン、 N -アセチルシステイン、システインメチルエステル、 N -メチルシステイン、2-メルカプトエタノール、3-メルカプトプロパン酸、2-メルカプト酢酸、メルカプトメタノール (すなわち、 $H O C H_2 S H$)、ベンジルチオール (ここで、フェニルは1つ以上の親水性置換基で置換されていてもよい)、または3-アミノプロパン-1-チオールであり得る。いくつかの実施形態では、フェニルの1つ以上の親水性置換基は、 OH 、 SH 、メトキシ、エトキシ、 $COOH$ 、 CHO 、 $CO C_{1-4}$ アルキル、 NH_2 、 F 、シアノ、 SO_3H 、 PO_3H などを含む。

【 0 1 9 1 】

いくつかの実施形態では、マレイミドブロッキング基は、 $-S-(CH_2)_d-R_{90}$ であり、式中、

R_{90} は、 OH 、 $COOH$ 、または $CH(NHR_{91})COOR_{93}$ であり、

R_{93} は、水素または CH_3 であり、

R_{91} は、水素または CH_3CO であり、

d は、1 または 2 である。

【 0 1 9 2 】

いくつかの実施形態では、マレイミドブロッキング基は、 $-S-CH_2-CH(NH_2)COOH$ である。

【 0 1 9 3 】

ストレッチャーユニット M^P

いくつかの実施形態では、 M^P は、存在する場合、 $-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$ であり、式中、 Z_4 は、 L^P または L^P に連結されており、 Z_6 は、 L^M に連結されており、式中、

z は、1、2、または3であり、

Z_4 は、

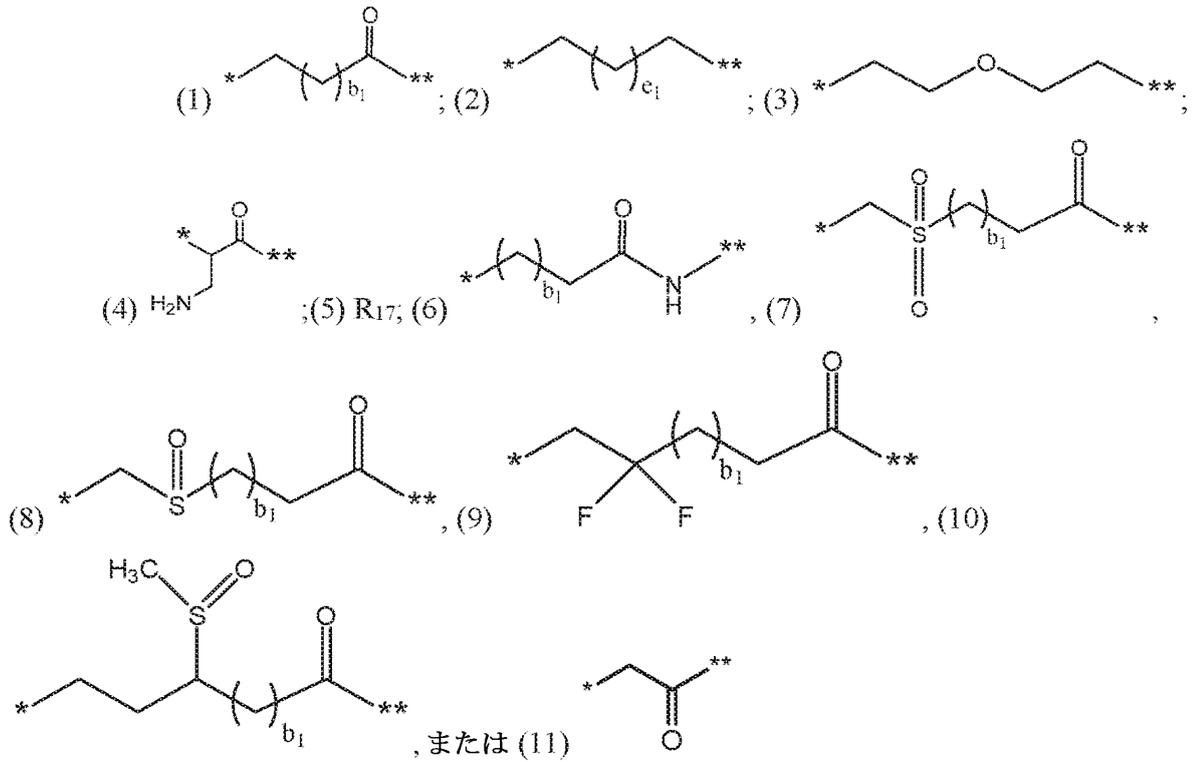
10

20

30

40

50



10

20

であり、式中、*は、L P または L P への結合を意味し、**は、存在する場合は Z 5 もしくは Z 6 への、または Z 5 および Z 6 が両方とも存在しない場合は L M への結合を意味し、

b_1 は、0 ~ 6 の整数であり、

e_1 は、0 ~ 8 の整数であり、

R_{17} は、C 1 - 10 アルキレン、C 1 - 10 ヘテロアルキレン、C 3 - 8 シクロアルキレン、O - (C 1 - 8 アルキレン)、アリーレン、- C 1 - 10 アルキレン - アリーレン、- アリーレン - C 1 - 10 アルキレン、- C 1 - 10 アルキレン - (C 3 - 8 シクロアルキレン)、- (C 3 - 8 シクロアルキレン - C 1 - 10 アルキレン)、4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン、- C 1 - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン)、- (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C 1 - 10 アルキレン、- C 1 - 10 アルキレン - C (=O)、- C 1 - 10 ヘテロアルキレン - C (=O)、- C 3 - 8 シクロアルキレン - C (=O)、- O - (C 1 - 8 アルキル) - C (=O)、- アリーレン - C (=O)、- C 1 - 10 アルキレン - アリーレン - C (=O)、- アリーレン - C 1 - 10 アルキレン - C (=O)、- C 1 - 10 アルキレン - (C 3 - 8 シクロアルキレン) - C (=O)、- (C 3 - 8 シクロアルキレン) - C 1 - 10 アルキレン - C (=O)、- 4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン - C (=O)、- C 1 - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C (=O)、- (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C 1 - 10 アルキレン - C (=O)、- C 1 - 10 アルキレン - NH、- C 1 - 10 ヘテロアルキレン - NH、- C 3 - 8 シクロアルキレン - NH、- O - (C 1 - 8 アルキル) - NH、- アリーレン - NH、- C 1 - 10 アルキレン - アリーレン - NH、- アリーレン - C 1 - 10 アルキレン - NH、- C 1 - 10 アルキレン - (C 3 - 8 シクロアルキレン) - NH、- (C 3 - 8 シクロアルキレン) - C 1 - 10 アルキレン - NH、- 4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン - NH、- C 1 - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - NH、- (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C 1 - 10 アルキレン - NH、- C 1 - 10 アルキレン - S、- C 1 - 10 ヘテロアルキレン - S、- C 3 - 8 シクロアルキレン - S、- O - C 1 - 8 アルキル) - S、- アリーレン - S、- C 1 - 10 アルキレン - アリーレン - S、- アリーレン - C 1 - 10 アルキレン - S、- C 1 - 10 アルキ

30

40

50

レン - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - S - 、 - (C₃ - 8 シクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - S - 、 - 4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン - S - 、 - C₁ - 10 アルキレン - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - S - 、または - (4 ~ 14 員ヘテロシクロアルキレン) - C₁ - 10 アルキレン - S - であり、

各 Z₅ は独立して、存在しない、R₅₇ - R₁₇、またはポリエーテルユニットであり、

各 R₅₇ は独立して、結合、NR₂₃、S、または O であり、

各 R₂₃ は独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール、C₃ - 8 シクロアルキル、COOH、または COO - C₁ - 6 アルキルであり、

各 Z₆ は独立して、存在しない、- C₁ - 10 アルキル - R₃ - 、 - C₁ - 10 アルキル - NR₅ - 、 - C₁ - 10 アルキル - C(O) - 、 - C₁ - 10 アルキル - O - 、 - C₁ - 10 アルキル - S - 、または - (C₁ - 10 アルキル - R₃) g₁ - C₁ - 10 アルキル - C(O) - であり、

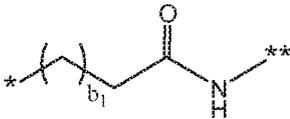
各 R₃ は独立して、- C(O) - NR₅ - または - NR₅ - C(O) - であり、

各 R₅ は独立して、水素、C₁ - 6 アルキル、C₆ - 10 アリール、C₃ - 8 シクロアルキル、COOH、または COO - C₁ - 6 アルキルであり、

g₁ は、1 ~ 4 の整数である。

【0194】

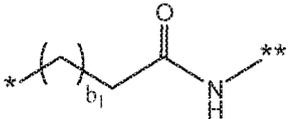
いくつかの実施形態では、Z₄ は、



である。

【0195】

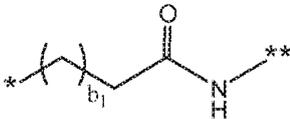
いくつかの実施形態では、Z₄ は、



であり、式中、b₁ は、1 ~ 4 である。

【0196】

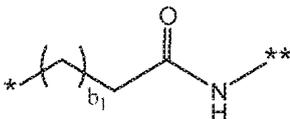
いくつかの実施形態では、Z₄ は、



であり、式中、b₁ は、1 である。

【0197】

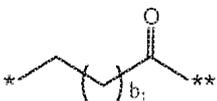
いくつかの実施形態では、Z₄ は、



であり、式中、b₁ は、4 である。

【0198】

いくつかの実施形態では、Z₄ は、



10

20

30

40

50

である。

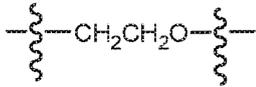
【0206】

いくつかの実施形態では、各 Z₅ は独立して、低級アルキレンオキシドのポリマー（例えば、エチレンオキシドのポリマー、例えば、プロピレンオキシド、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリオキシエチレン化ポリオール、それらのコポリマー、およびそれらのブロックコポリマー）が挙げられるがこれらに限定されない、ポリアルキレングリコール（PAO）である。いくつかの実施形態では、ポリアルキレングリコールは、多分散 PEG、単分散 PEG、および分離 PEG が挙げられるがこれらに限定されない、ポリエチレングリコール（PEG）である。いくつかの実施形態では、多分散 PEG は、サイズおよび分子量の不均一な混合物であり、一方、単分散 PEG は、不均一混合物から精製され、したがって、単一の鎖長および分子量を提供する。いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、分離 PEG である。いくつかの実施形態では、分離 PEG は、定義および指定された鎖長を有する単一分子を提供する。いくつかの実施形態では、PEG は、mPEG である。

10

【0207】

本明細書で使用される場合、サブユニットは、PEG ユニットに言及する場合、式



20

を有するポリエチレングリコールサブユニットを指す。いくつかのそのような実施形態では、PEG ユニットは、複数の PEG サブユニットを含む。

【0208】

いくつかの実施形態では、z が 2 または 3 である場合、少なくとも 1 つの Z₅ は、ポリアルキレングリコール（PAO）、例えば、PEG ユニットである。

【0209】

いくつかの実施形態では、z が 2 である場合、少なくとも 1 つの Z₅ は、ポリアルキレングリコール（PAO）、例えば、PEG ユニットである。

【0210】

いくつかの実施形態では、z が 3 である場合、少なくとも 1 つの Z₅ は、ポリアルキレングリコール（PAO）、例えば、PEG ユニットである。

30

【0211】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、1 ~ 6 つのサブユニットを含む。

【0212】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、1 ~ 4 つのサブユニットを含む。

【0213】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、1 ~ 3 つのサブユニットを含む。

【0214】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、1 つのサブユニットを含む。

【0215】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、2 つのサブユニットを含む。

40

【0216】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、3 つのサブユニットを含む。

【0217】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、4 つのサブユニットを含む。

【0218】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、5 つのサブユニットを含む。

【0219】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、6 つのサブユニットを含む。

【0220】

50

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、PEG連結ユニットによって一緒に連結された1つまたは複数のPEGサブユニットを含む。いくつかの実施形態では、繰り返し $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -サブユニットの1つ以上の鎖を連結するPEG連結ユニットは、 Z_6 である。いくつかの実施形態では、 Z_6 は、 $-\text{C}_{1-10}$ アルキル- R_3- 、 $-\text{C}_{2-10}$ アルキル- $\text{NH}-$ 、 $-\text{C}_{2-10}$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{2-10}$ アルキル- $\text{O}-$ 、または $-\text{C}_{1-10}$ アルキル- S であり、式中、 R_3 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5-$ または $-\text{NR}_5-\text{C}(\text{O})-$ である。

【0221】

いくつかの実施形態では、PEG連結ユニットは、 $-\text{C}_{1-10}$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ または $-\text{C}_{1-10}$ アルキル- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ である。いくつかの実施形態では、PEG連結ユニットは、 $-\text{C}_{1-10}$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ である。いくつかの実施形態では、PEG連結ユニットは、 $-\text{C}_{1-10}$ アルキル- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ である。

10

【0222】

いくつかの実施形態では、PEG連結ユニットは、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ である。

【0223】

いくつかの実施形態では、各 Z_5 は存在しない。

【0224】

いくつかの実施形態では、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_5 は存在しない。

20

【0225】

いくつかの実施形態では、 z が2である場合、少なくとも1つの Z_5 は存在しない。いくつかの実施形態では、 z が3である場合、少なくとも1つの Z_5 は存在しない。

【0226】

いくつかの実施形態では、各 Z_5 は、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_2-$ である。

【0227】

いくつかの実施形態では、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_5 は、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_2-$ である。いくつかの実施形態では、 z が2である場合、少なくとも1つの Z_5 は、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_2-$ である。いくつかの実施形態では、 z が3である場合、少なくとも1つの Z_5 は、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)_2-$ である。

30

【0228】

いくつかの実施形態では、各 Z_5 は独立して、 $\text{R}_{57}-\text{R}_{17}$ である。いくつかの実施形態では、各 Z_5 は独立して、 R_{17} 、 NHR_{17} 、 OR_{17} 、または SR_{17} である。

【0229】

いくつかの実施形態では、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_5 は、 $\text{R}_{57}-\text{R}_{17}$ （例えば、 R_{17} 、 NHR_{17} 、 OR_{17} 、または SR_{17} ）である。

【0230】

いくつかの実施形態では、 z が2である場合、少なくとも1つの Z_5 は、 $\text{R}_{57}-\text{R}_{17}$ （例えば、 R_{17} 、 NHR_{17} 、 OR_{17} 、または SR_{17} ）である。いくつかの実施形態では、 z が3である場合、少なくとも1つの Z_5 は、 $\text{R}_{57}-\text{R}_{17}$ （例えば、 R_{17} 、 NHR_{17} 、 OR_{17} 、または SR_{17} ）である。

40

【0231】

いくつかの実施形態では、各 Z_6 は存在しない。

【0232】

いくつかの実施形態では、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_6 は存在しない。

【0233】

いくつかの実施形態では、 z が2である場合、少なくとも1つの Z_6 は存在しない。いくつかの実施形態では、 z が3である場合、少なくとも1つの Z_6 は存在しない。

【0234】

50

いくつかの実施形態では、 Z_5 および Z_6 のうちの少なくとも1つは、非存在ではない。

【0235】

いくつかの実施形態では、各 Z_6 は独立して、 $-C_1-10$ アルキル- R_3- 、 $-C_1-10$ アルキル-NH-、 $-C_1-10$ アルキル-C(O)-、 $-C_1-10$ アルキル-O-、 $-C_1-10$ アルキル-S-、または $-(C_1-10$ アルキル- $R_3)g_1-C_1-10$ アルキル-C(O)-である。いくつかの実施形態では、 g_1 は、1~4の整数である。

【0236】

いくつかの実施形態では、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_6 は、 $-C_1-10$ アルキル- R_3- 、 $-C_1-10$ アルキル-NH-、 $-C_1-10$ アルキル-C(O)-、 $-C_1-10$ アルキル-O-、 $-C_1-10$ アルキル-S-、または $-(C_1-10$ アルキル- $R_3)g_1-C_1-10$ アルキル-C(O)-である。いくつかの実施形態では、 g_1 は、1~4の整数である。

10

【0237】

いくつかの実施形態では、各 Z_6 は独立して、 $-C_2-10$ アルキル-C(O)- (例えば、 $-(CH_2)_2-C(O)-$) である。

【0238】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの Z_6 は、 $-C_2-10$ アルキル-C(O)- (例えば、 $-(CH_2)_2-C(O)-$) である。

【0239】

いくつかの実施形態では、各 Z_6 は独立して、 $-C_2-10$ アルキル- R_3-C_2-10 アルキル-C(O)- (例えば、 $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_2-C(O)-$) である。

20

【0240】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの Z_6 は、 $-C_2-10$ アルキル- R_3-C_2-10 アルキル-C(O)- (例えば、 $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_2-C(O)-$) である。

【0241】

いくつかの実施形態では、各 Z_6 は独立して、 $-(C_2-10$ アルキル- $R_3)g_1-C_2-10$ アルキル-C(O)- (例えば、 $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_2-NHC(O)-(CH_2)-C(O)-$) である。

30

【0242】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの Z_6 は、 $-(C_2-10$ アルキル- $R_3)g_1-C_2-10$ アルキル-C(O)- (例えば、 $-(CH_2)_2-C(O)NH-(CH_2)_2-NHC(O)-(CH_2)-C(O)-$)、または $-(CH_2)_2-NH-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)-C(O)-$ である。

【0243】

いくつかの実施形態では、各 Z_6 は独立して、 $-(CH_2)_2-NH-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-NH-CH_2-C(O)-$ である。

【0244】

いくつかの実施形態では、各 Z_6 は独立して、 $-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-NH-C(O)-(CH_2)-C(O)-$ または $-(CH_2)_2-NH-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)-C(O)-$ である。

40

【0245】

いくつかの実施形態では、 $-(Z_5)-(Z_6)]_z-$ は、非存在ではない。

【0246】

いくつかの実施形態では、 $-(Z_5)-(Z_6)]_z-$ は、結合である。

【0247】

いくつかの実施形態では、 $-(Z_5)-(Z_6)]_z-$ は、 $-(CH_2CH_2O)_2-(CH_2)_2-C(O)-$ である。

50

【0248】

いくつかの実施形態では、 $-(Z5)-(Z6)_z-$ は、 $-(CH_2CH_2O)_2-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2CH_2O)_2-$ である。

【0249】

いくつかの実施形態では、 $-(Z5)-(Z6)_z-$ は、 $-(CH_2CH_2O)_2-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)-C(O)-$ である。

【0250】

いくつかの実施形態では、 $-(Z5)-(Z6)_z-$ は、 $-(CH_2CH_2O)_2-(CH_2)_2-NH-C(O)-$ である。

【0251】

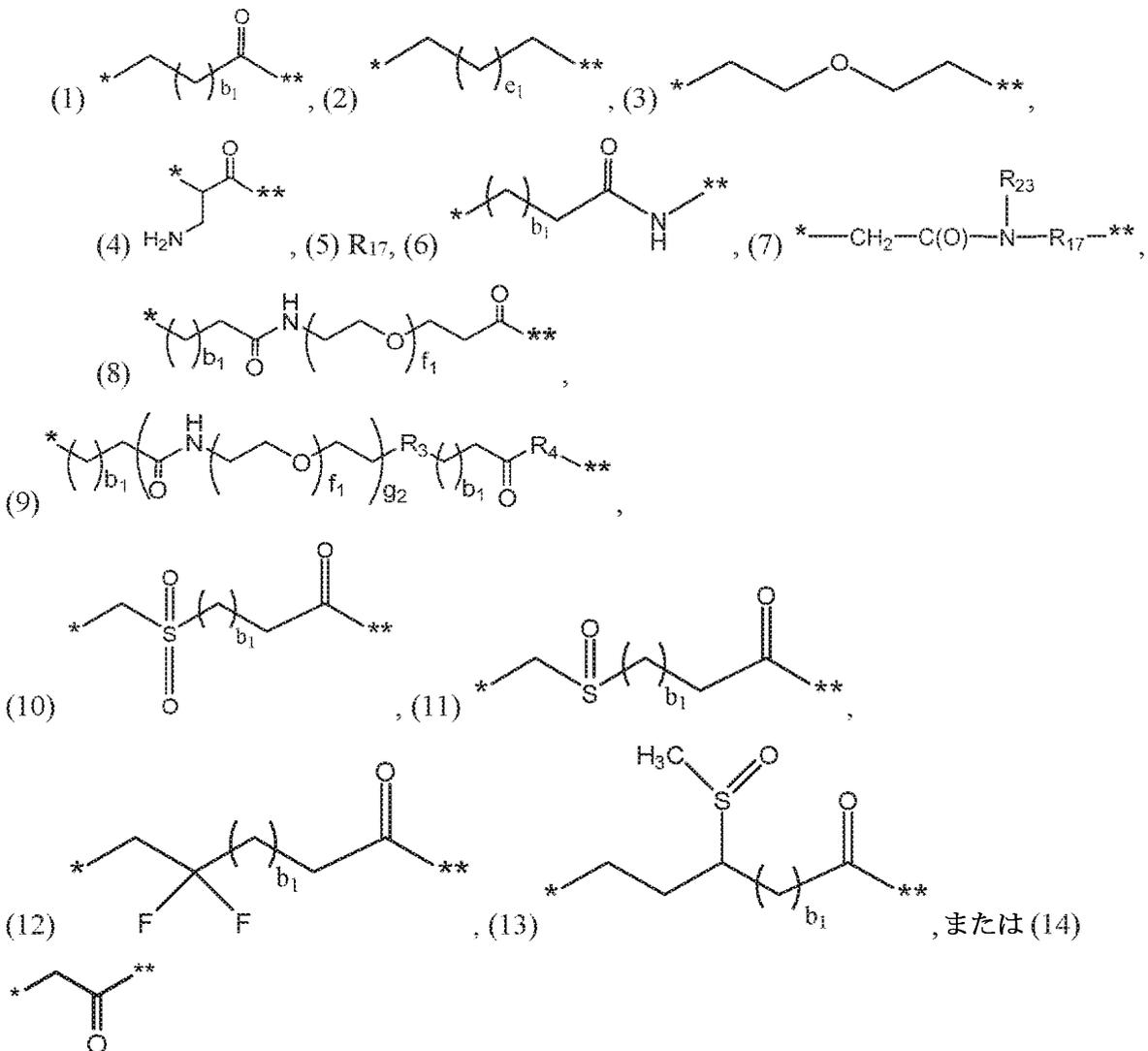
いくつかの実施形態では、 $-(Z5)-(Z6)_z-$ は、 $-(CH_2CH_2O)_2-(CH_2)_2-NH-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)-C(O)-$ である。

【0252】

いくつかの実施形態では、 $-(Z5)-(Z6)_z-$ は、 $-(CH_2CH_2O)_2-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2CH_2O)_2-(CH_2)_2-NH-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)-C(O)-$ である。

【0253】

いくつかの実施形態では、MPは、存在する場合、



であり、式中、*は、LPまたはLPへの結合を意味し、**は、LMへの結合を意味

10

20

30

40

50

し、

R_3 、 R_5 、 R_{17} 、および R_{23} は、本明細書に定義されるとおりであり、

R_4 は、結合または $-NR_5-(CR_{20}R_{21})-C(O)-$ であり、

各 R_{20} および R_{21} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリール、ヒドロキシ化 C_{6-10} アリール、ポリヒドロキシ化 C_{6-10} アリール、5~12員ヘテロ環、 C_{3-8} シクロアルキル、ヒドロキシ化 C_{3-8} シクロアルキル、ポリヒドロキシ化 C_{3-8} シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

各 b_1 は独立して、0~6の整数であり、

e_1 は、0~8の整数であり、

各 f_1 は独立して、1~6の整数であり、

g_2 は、1~4の整数である。

10

【0254】

いくつかの実施形態では、 b_1 は、1である。

【0255】

いくつかの実施形態では、 b_1 は、0である。

【0256】

いくつかの実施形態では、各 f_1 は独立して、1または2である。いくつかの実施形態では、 f_1 は、1である。

【0257】

いくつかの実施形態では、 f_1 は、2である。

20

【0258】

いくつかの実施形態では、 g_2 は、1または2である。いくつかの実施形態では、 g_2 は、1である。

【0259】

いくつかの実施形態では、 g_2 は、2である。

【0260】

いくつかの実施形態では、 R_{17} は、非置換である。

【0261】

いくつかの実施形態では、 R_{17} は、置換されていてもよい。

【0262】

いくつかの実施形態では、 R_{17} は、置換されている。

30

【0263】

いくつかの実施形態では、 R_{17} は、基本ユニット、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ 、および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ によって置換されていてもよく、式中、 x は1~4の整数であり、各 R^a は独立して、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択されるか、または2つの R^a 基は、それらが結合されている窒素と組み合わせられて、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニル基を形成する。

【0264】

いくつかの実施形態では、 R_{17} は、基本ユニット、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ 、および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ によって置換され、式中、 x は1~4の整数であり、各 R^a は独立して、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから選択されるか、または2つの R^a 基は、それらが結合されている窒素と組み合わせられて、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニル基を形成する。

40

【0265】

いくつかの実施形態では、 R_{17} は、 $-C_{2-5}$ アルキレン $-C(=O)-$ であり、式中、アルキレンは、基本ユニット、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ 、および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ によって置換されていてもよく、式中、 x および R^a は、本明細書に定義されるとおりである。

【0266】

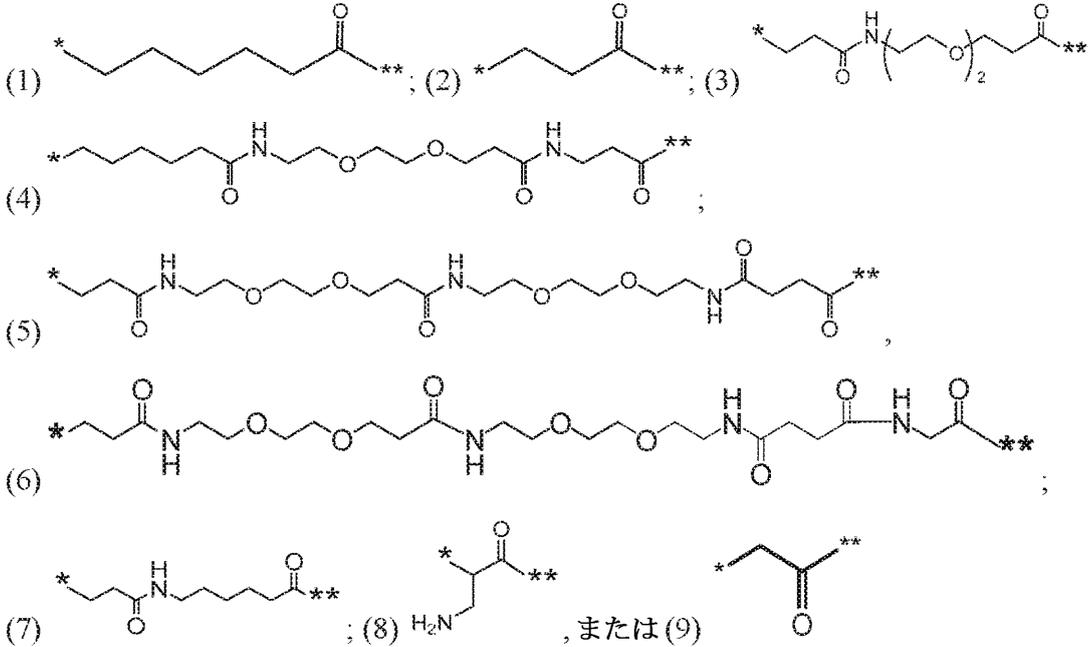
いくつかの実施形態では、 R_{17} は、 $-C_{2-5}$ アルキレン $-C(=O)-$ であり、式中

50

、アルキレンは、基本ユニット、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ 、および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ によって置換され、式中、 x および R^a は、本明細書に定義されるとおりである。

【0267】

いくつかの実施形態では、 MP は、存在する場合、



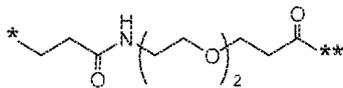
10

20

であり、式中、 $*$ は、 LP または LP への結合を意味し、 $**$ は、 LM への結合を意味する。

【0268】

いくつかの実施形態では、 MP は、存在する場合、

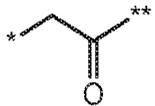


30

であり、式中、 $*$ は、 LP または LP への結合を意味し、 $**$ は、 LM への結合を意味する。

【0269】

いくつかの実施形態では、 MP は、存在する場合、

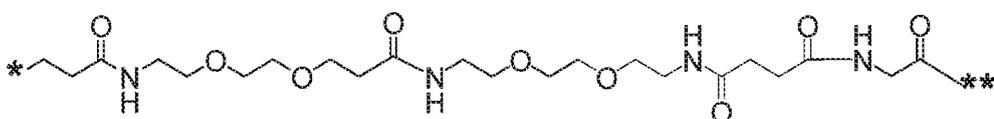


40

であり、式中、 $*$ は、 LP または LP への結合を意味し、 $**$ は、 LM または MA への結合を意味する。

【0270】

いくつかの実施形態では、 MP は、存在する場合、

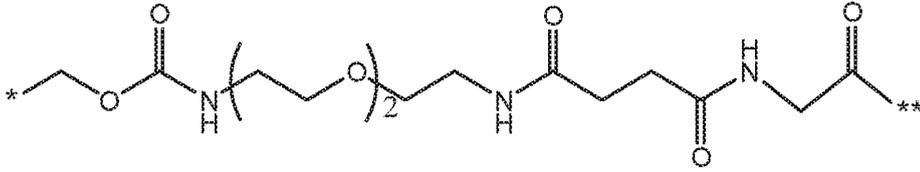


であり、式中、 $*$ は、 LP または LP への結合を意味し、 $**$ は、 LM または MA への結合を意味する。

【0271】

50

いくつかの実施形態では、M^Pは、存在する場合、

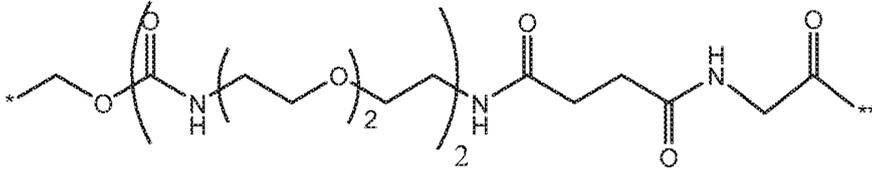


であり、式中、*は、L^PまたはL^Pへの結合を意味し、**は、L^MまたはM^Aへの結合を意味する。

【0272】

10

いくつかの実施形態では、M^Pは、存在する場合、

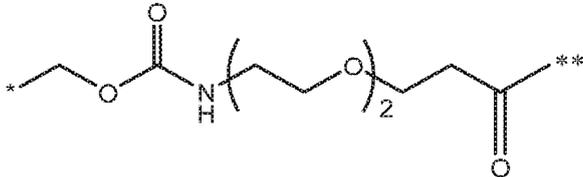


であり、式中、*は、L^PまたはL^Pへの結合を意味し、**は、L^MまたはM^Aへの結合を意味する。

【0273】

20

いくつかの実施形態では、M^Pは、存在する場合、



であり、式中、*は、L^PまたはL^Pへの結合を意味し、**は、L^MまたはM^Aへの結合を意味する。

【0274】

30

L^M

いくつかの実施形態では、L^Mは、結合、またはマルチアームリンカー（例えば、三価もしくは四価、または3つもしくは4つのアームを有する）であり、ここで、各アームは、同じであっても異なってもよい。

【0275】

いくつかの実施形態では、L^Mは、結合、またはマルチアームリンカー（例えば、四価もしくは4つのアームを有する、または三価もしくは3つのアームを有する）であり、ここで、各アームは、同じであっても異なってもよい。

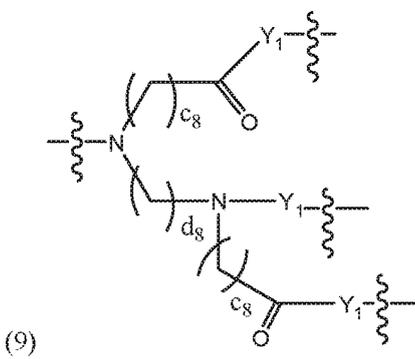
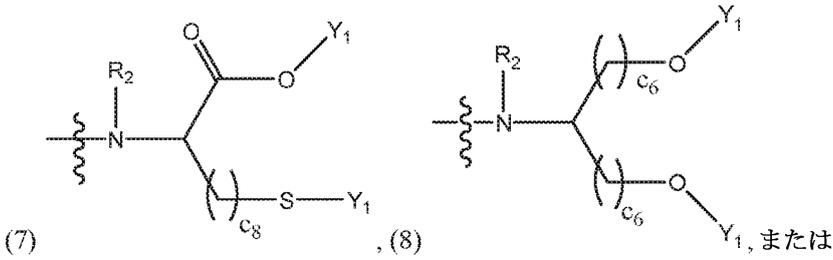
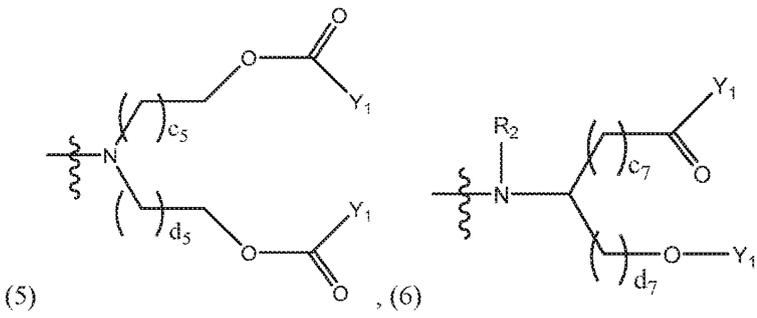
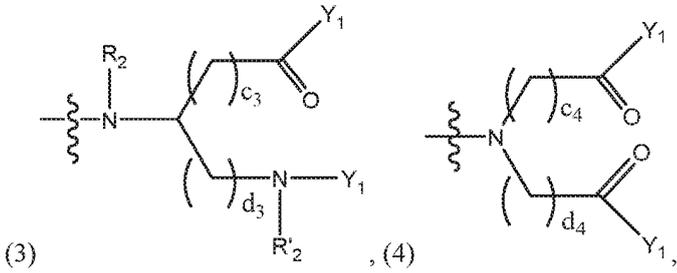
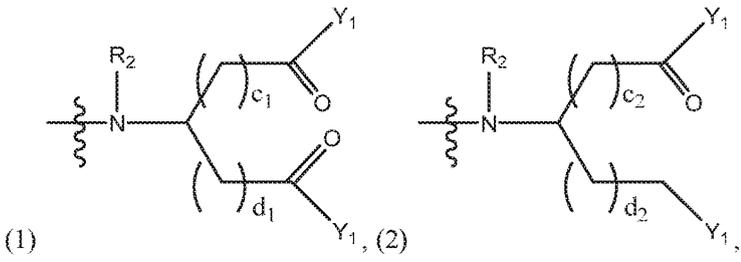
【0276】

「アーム」という用語は、本明細書で使用される場合、(1)存在する場合はM^Pに結合されているか、またはM^Pが存在しない場合はL^PもしくはL^Pに結合されているか、あるいは(2)存在する場合はL³に結合されているか、またはL³が存在しない場合はM^Aに結合されている、L^Mの一部を指すことが理解される。

40

【0277】

いくつかの実施形態では、a₂は2であり、L^Mは、



であり、式中、


は、存在する場合はM^Pへの結合を、またはM^Pが存在しない場合はL^PもしくはL^{P'}への結合を意味し、
 Y₁は、存在する場合はL³への結合を、またはL³が存在しない場合はM^Aへの結合を意味し、

10

20

30

40

50

R₂ および R'₂ は各々独立して、水素、置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル、置換されていてもよい C₂ - 6 アルケニル、置換されていてもよい C₂ - 6 アルキニル、置換されていてもよい C₃ - 19 分岐鎖アルキル、置換されていてもよい C₃ - 8 シクロアルキル、置換されていてもよい C₆ - 10 アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい C₁ - 6 ヘテロアルキル、C₁ - 6 アルコキシ、アリールオキシ、C₁ - 6 ヘテロアルコキシ、C₂ - 6 アルカノイル、置換されていてもよいアリールカルボニル、C₂ - 6 アルコシカルボニル、C₂ - 6 アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されていてもよい C₂ - 6 アルカノイル、置換されていてもよい C₂ - 6 アルカノイルオキシ、置換されていてもよい C₂ - 6 置換アルカノイルオキシ、COOH、または COO - C₁ - 6 アルキルであり、

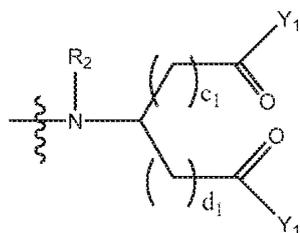
10

c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₇、および c₈ の各々は独立して、0 ~ 10 の範囲にある整数であり、

d₁、d₂、d₃、d₄、d₅、および d₇ の各々は独立して、0 ~ 10 の範囲にある整数である。

【0278】

いくつかの実施形態では、a₂ は 2 であり、LM は、

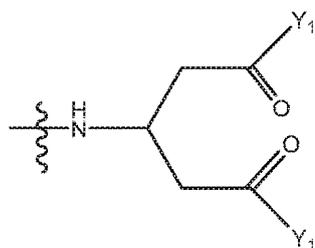


20

である。

【0279】

いくつかの実施形態では、a₂ は 2 であり、LM は、



30

である。

【0280】

いくつかの実施形態では、c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₇、および c₈ は各々独立して、0 または 1 である。

【0281】

いくつかの実施形態では、c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₇、および c₈ は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である。

40

【0282】

いくつかの実施形態では、c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₇、および c₈ は各々独立して、0、1、または 2 である。

【0283】

いくつかの実施形態では、c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₇、および c₈ は各々独立して、0 である。いくつかの実施形態では、c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₇、および c₈ は各々独立して、1 である。いくつかの実施形態では、c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₇、および c₈ は各々独立して、2 である。

【0284】

50

いくつかの実施形態では、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は各々独立して、0または1である。

【0285】

いくつかの実施形態では、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0286】

いくつかの実施形態では、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は各々独立して、1、2、3、または4である。

【0287】

いくつかの実施形態では、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は各々独立して、10
1である。いくつかの実施形態では、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は各々独立して、2である。いくつかの実施形態では、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は各々独立して、3である。いくつかの実施形態では、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は各々独立して、4である。

【0288】

いくつかの実施形態では、 R_2 および R'_2 は各々独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_6 - 10$ アリール、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、 $COOH$ 、または $COO - C_1 - 6$ アルキルである。

【0289】

いくつかの実施形態では、 R_2 および R'_2 は各々独立して、水素または $C_1 - 6$ アルキル
20
である。

【0290】

いくつかの実施形態では、 R_2 および R'_2 は各々独立して、水素である。

【0291】

いくつかの実施形態では、 R_2 および R'_2 は各々独立して、 $C_1 - 6$ アルキルである。

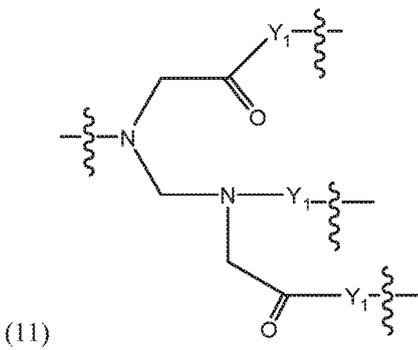
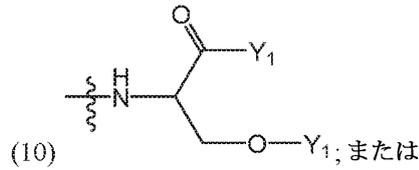
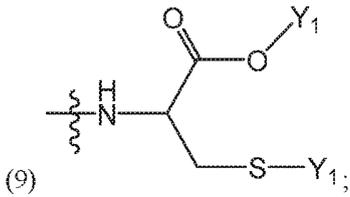
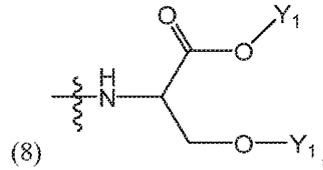
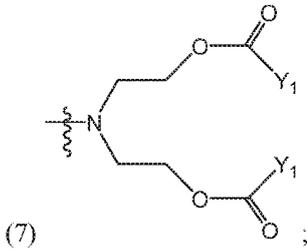
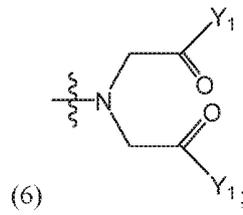
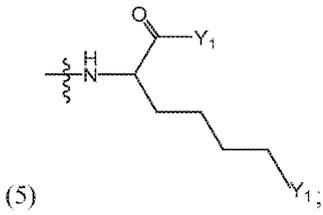
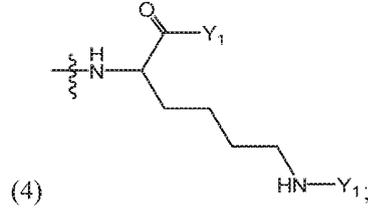
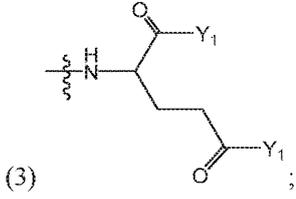
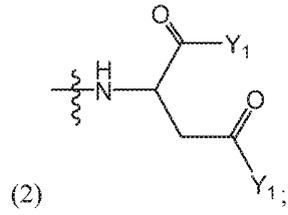
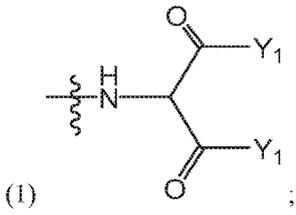
【0292】

いくつかの実施形態では、 L^M は、

30

40

50



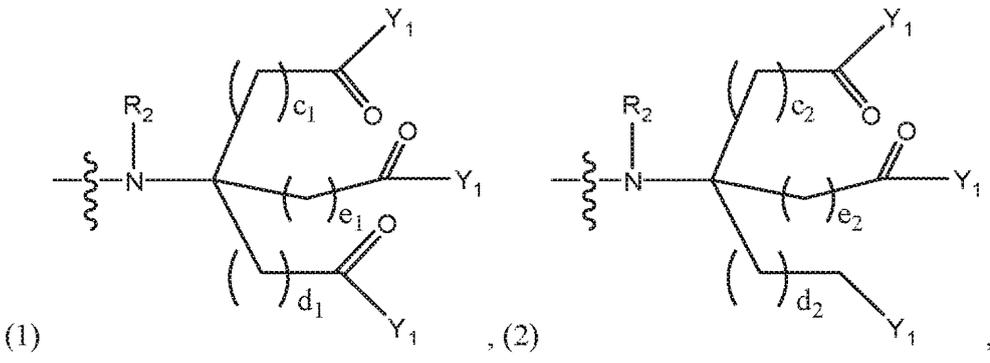
である。
 【 0 2 9 3 】
 いくつかの実施形態では、 a 2 は 3 であり、 L M は、

10

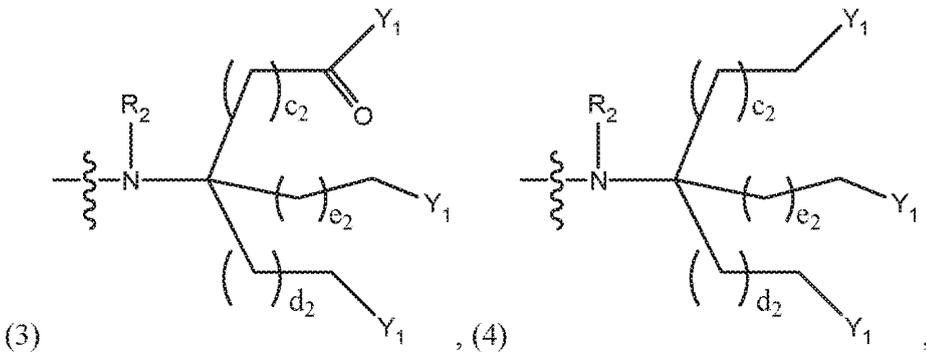
20

30

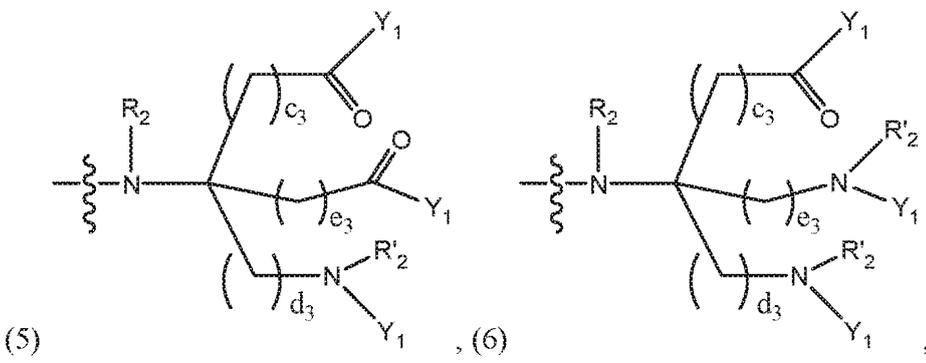
40



10



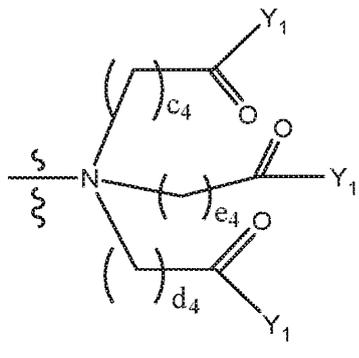
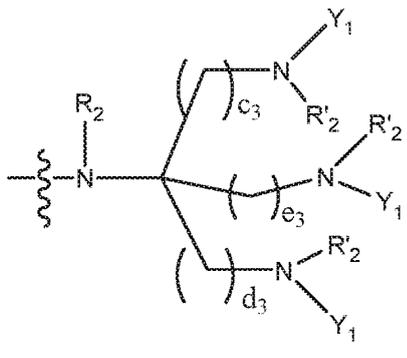
20



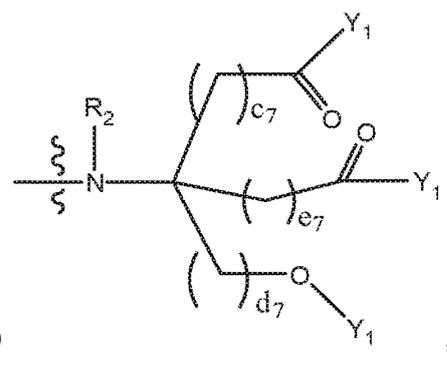
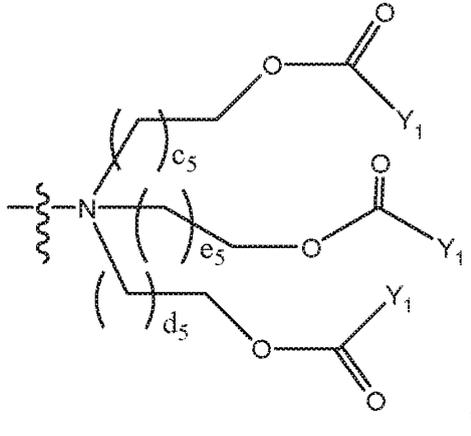
30

40

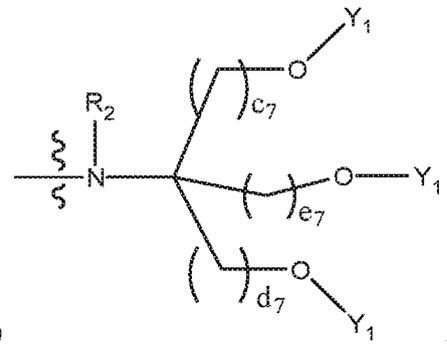
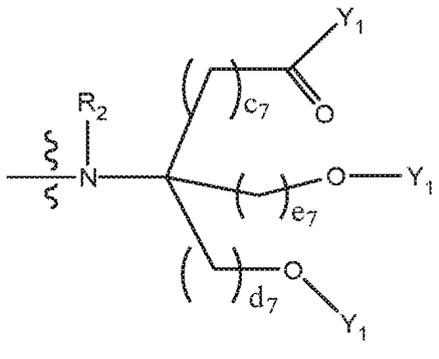
50



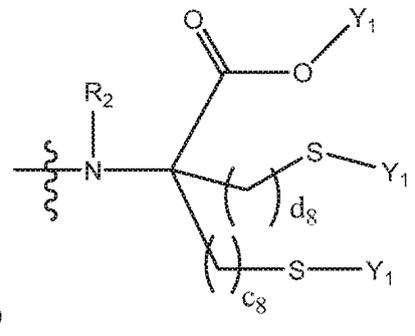
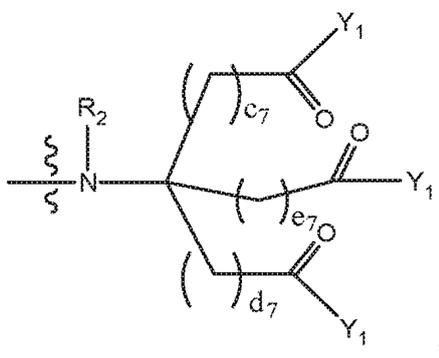
10



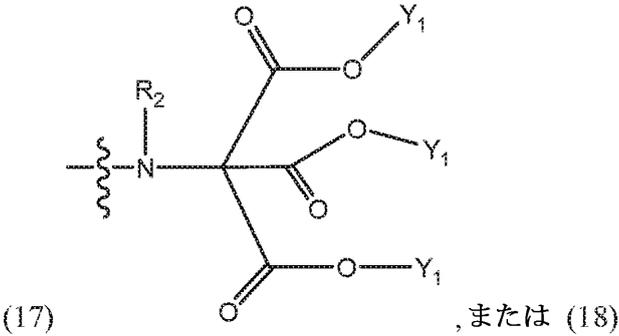
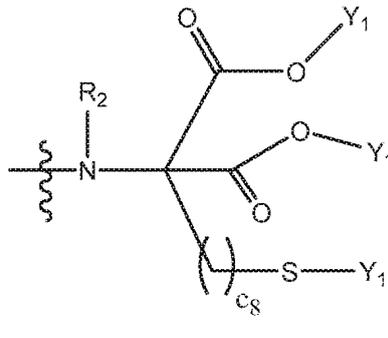
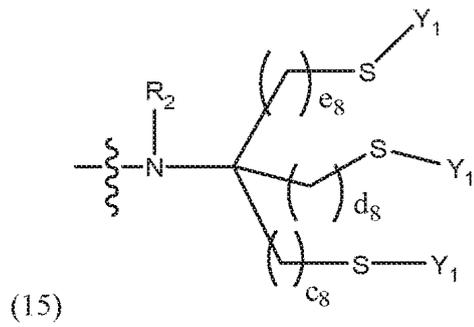
20



30



40



であり、式中、



は、存在する場合はM^Pへの結合を、またはM^Pが存在しない場合はL^PもしくはL^{P'}への結合を意味し、

Y₁は、存在する場合はL³への結合を、またはL³が存在しない場合はM^Aへの結合を意味し、

R₂およびR'₂は各々独立して、水素、置換されていてもよいC₁-6アルキル、置換されていてもよいC₂-6アルケニル、置換されていてもよいC₂-6アルキニル、置換されていてもよいC₃-19分岐鎖アルキル、置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル、置換されていてもよいC₆-10アリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいC₁-6ヘテロアルキル、C₁-6アルコキシ、アリールオキシ、C₁-6ヘテロアルコキシ、C₂-6アルカノイル、置換されていてもよいアリールカルボニル、C₂-6アルコキシカルボニル、C₂-6アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されていてもよいC₂-6アルカノイル、置換されていてもよいC₂-6アルカノイルオキシ、置換されていてもよいC₂-6置換アルカノイルオキシ、COOH、またはCOO-C₁-6アルキルであり、

c₁、c₂、c₃、c₄、c₅、c₆、c₇、およびc₈の各々は独立して、0~10の範囲にある整数であり、

d₁、d₂、d₃、d₄、d₅、d₆、d₇、およびd₈の各々は独立して、0~10の範囲にある整数であり、

e₁、e₂、e₃、e₄、e₅、e₆、e₇、およびe₈の各々は独立して、0~10の範囲にある整数である。

【0294】

いくつかの実施形態では、a₂は3であり、LMは、

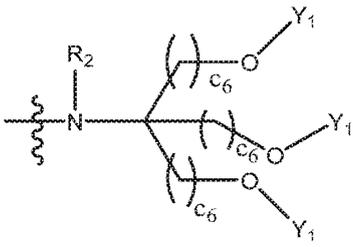
10

20

30

40

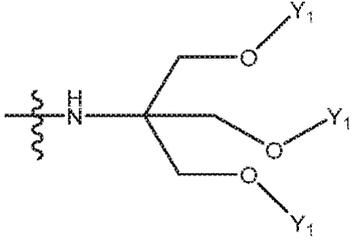
50



である。

【0295】

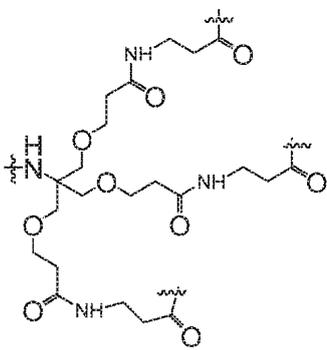
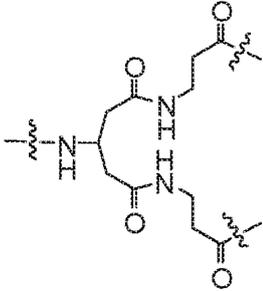
いくつかの実施形態では、 a_2 は 3 であり、LM は、



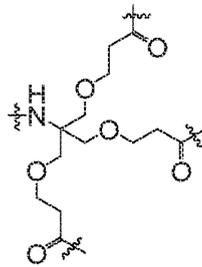
である。

【0296】

いくつかの実施形態では、 $-LM-(L^3)_{a_2}-$ は、



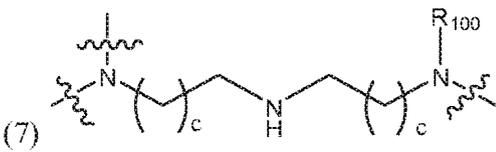
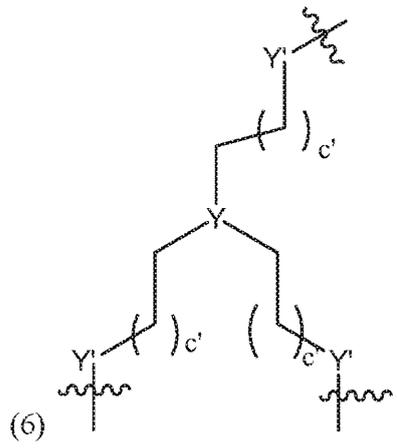
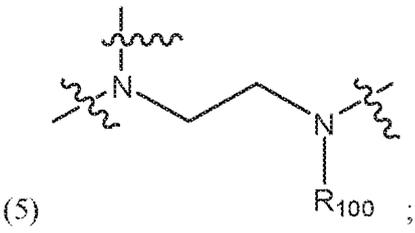
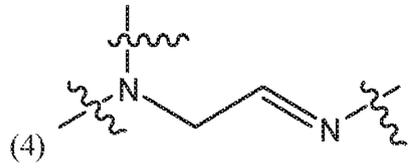
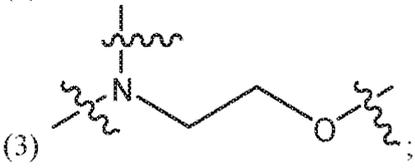
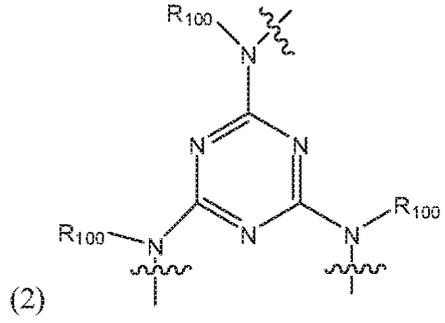
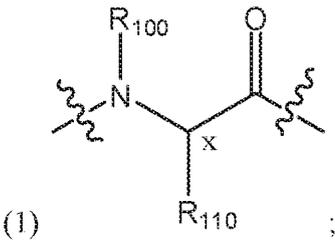
,または

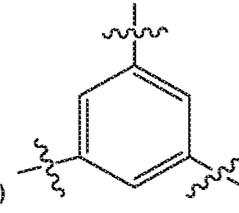


である。

【0297】

いくつかの実施形態では、 a_2 は 2 であり、LM は、



；および (8) 

から選択され、式中、



は、本開示のコンジュゲートまたはその中間体内の結合部位を示し、
R 1 1 0 は、

10

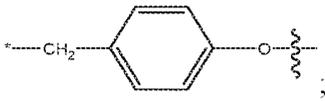
20

30

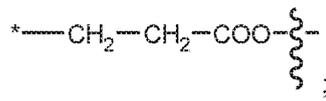
40

50

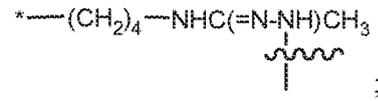
(1)



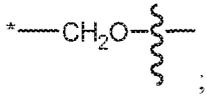
(2)



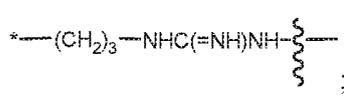
(3)



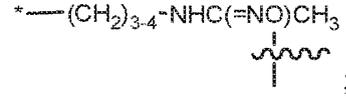
(4)



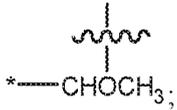
(5)



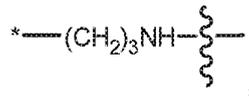
(6)



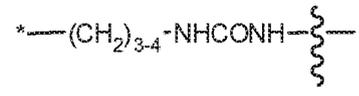
(7)



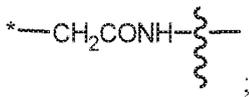
(8)



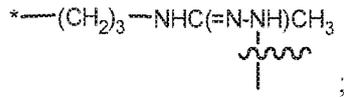
(9)



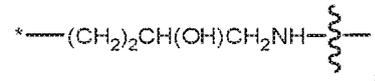
(10)



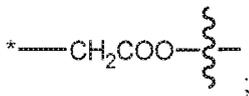
(11)



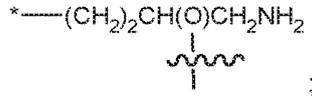
(12)



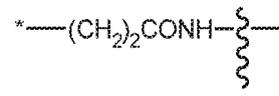
(13)



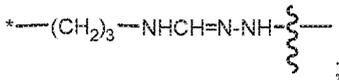
(14)



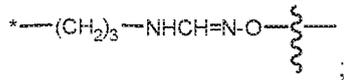
(15)



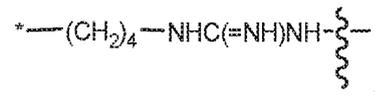
(16)



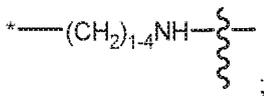
(17)



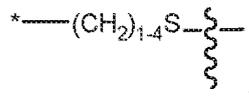
(18)



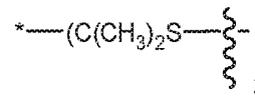
(19)



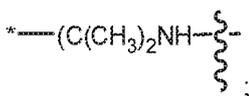
(20)



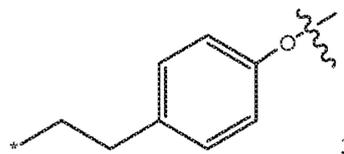
(21)



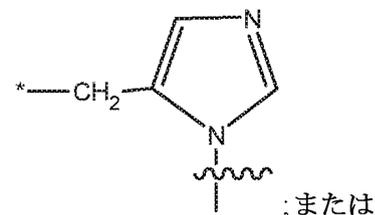
(22)



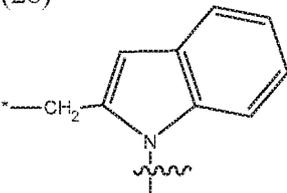
(23)



(24)



(26)



であり、式中、*は、xと表示された炭素への結合を示し、

10

20

30

40

50



は、3つの結合部位のうちの一つを示し、

R₁₀₀は独立して、水素または-C₁₋₃アルキルから選択され、

Yは、NまたはCHであり、

Y'の各出現は独立して、NH、O、またはSから選択され、

c'の各出現は独立して、1~10の整数である。

【0298】

いくつかの実施形態では、R₁₀₀は独立して、水素およびCH₃から選択される。

【0299】

いくつかの実施形態では、R₁₀₀は独立して、水素である。

【0300】

いくつかの実施形態では、R₁₀₀は独立して、CH₃である。

【0301】

いくつかの実施形態では、Yは、Nである。

【0302】

いくつかの実施形態では、Yは、CHである。

【0303】

いくつかの実施形態では、R₁₀₀は、HまたはCH₃である。

【0304】

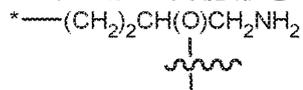
いくつかの実施形態では、R₁₀₀は、Hである。いくつかの実施形態では、R₁₀₀は、CH₃である。

【0305】

いくつかの実施形態では、各c'は独立して、1~3の整数である。

【0306】

いくつかの実施形態では、R₁₁₀は、



10

20

30

ではない。

【0307】

いくつかの実施形態では、AAユニットが2つの結合部位(すなわち、末端薬物ユニット)を有する場合、上に示される結合部位のうちの一つは、例えば、H、OH、またはC₁₋₃非置換アルキル基によって置き換えられ得る。

【0308】

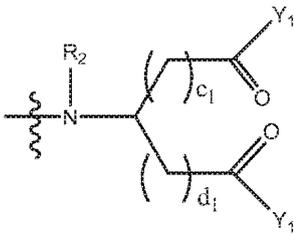
いくつかの実施形態では、LMがマルチアームリンカーであり、ストレッチャーユニットMPにまだ連結されていない場合、WMはLMの末端であり、WMの各出現は独立して、水素、保護基、脱離基、または共有結合を形成することによってLMをMPに連結することができる官能基である。いくつかの実施形態では、WMは、アミン保護基である。いくつかの実施形態では、WMは、BOCである。

40

【0309】

いくつかの実施形態では、WMは、アミン保護基であり、LMは、

50

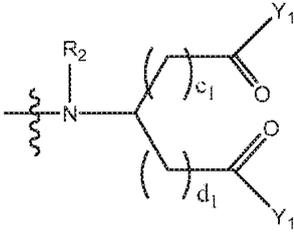


である。

【0310】

いくつかの実施形態では、 WM は、BOCであり、 LM は、

10

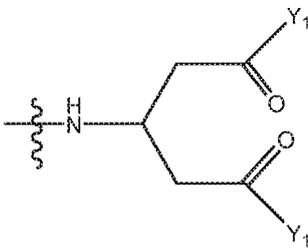


である。

【0311】

いくつかの実施形態では、 WM は、アミン保護基であり、 LM は、

20

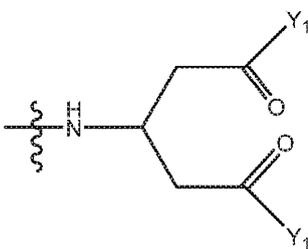


である。

【0312】

いくつかの実施形態では、 WM は、BOCであり、 LM は、

30



である。

【0313】

いくつかの実施形態では、 WM は、アミン基を含み、式中、 w は、1～6の整数である。

40

【0314】

いくつかの実施形態では、 WM は、 $-C(O)-(CH_2)_w-NH_2$ を含み、式中、 w は、1～6の整数である。

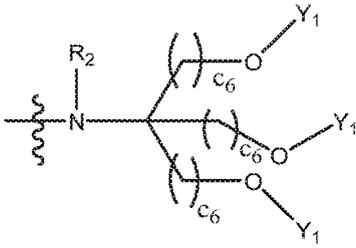
【0315】

いくつかの実施形態では、 WM は、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ である。

【0316】

いくつかの実施形態では、 WM は、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ であり、 LM は、

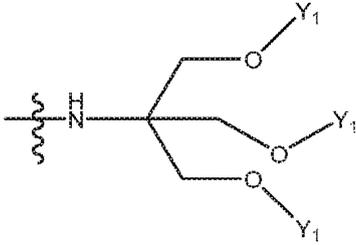
50



である。

【0317】

いくつかの実施形態では、 W^M は、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ であり、 L^M は、



である。

【0318】

いくつかの実施形態では、 W^M は、水素である。

【0319】

L^3

いくつかの実施形態では、各 L^3 は、存在する場合、カルボニル含有部分である。

【0320】

いくつかの実施形態では、各 L^3 は、存在する場合、独立して、 $*-C_{1-12}$ アルキル- $C(O)-**$ または $*-NH-C_{1-12}$ アルキル- $C(O)-**$ であり、式中、 $*$ は、存在する場合は別の L^3 への、または L^M への結合を示し、 $**$ は、存在する場合は別の L^3 への、または MA への結合を示す。

【0321】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの L^3 は、 $*-C_{1-12}$ アルキル- $C(O)-**$ であり、式中、 $*$ は、存在する場合は別の L^3 への、または L^M への結合を示し、 $**$ は、存在する場合は別の L^3 への、または MA への結合を示す。

【0322】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの L^3 は、 $*-CH_2CH_2-C(O)-**$ であり、式中、 $*$ は、存在する場合は別の L^3 への、または L^M への結合を示し、 $**$ は、存在する場合は別の L^3 への、または MA への結合を示す。

【0323】

いくつかの実施形態では、 $(L^3)_{a_3}$ は、 $*-CH_2CH_2-C(O)-**$ であり、式中、 $*$ は、 L^M への結合を示し、 $**$ は、 MA への結合を示す。

【0324】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの L^3 は、 $*-NH-C_{1-12}$ アルキル- $C(O)-**$ であり、式中、 $*$ は、存在する場合は別の L^3 への、または L^M への結合を示し、 $**$ は、存在する場合は別の L^3 への、または MA への結合を示す。

10

20

30

40

50

【0325】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの L^3 は、 $* - NH - CH_2CH_2 - C(O) - **$ であり、式中、
 $*$ は、存在する場合は別の L^3 への、または LM への結合を示し、
 $**$ は、存在する場合は別の L^3 への、または MA への結合を示す。

【0326】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの L^3 は、 $* - NH - CH_2CH_2 - C(O) - **$ であり、式中、
 $*$ は、 LM への結合を示し、
 $**$ は、 MA への結合を示す。

10

【0327】

いくつかの実施形態では、 a_3 は、2以上であり、少なくとも1つの L^3 は、 $* - C_{1-12}$ アルキル - $C(O) - **$ であり、少なくとも1つの L^3 は、 $* - NH - C_{1-12}$ アルキル - $C(O) - **$ である。

【0328】

いくつかの実施形態では、 $(L^3)_{a_3}$ は、 $* - CH_2CH_2 - C(O) - NH - CH_2CH_2 - C(O) - **$ であり、式中、
 $*$ は、 LM への結合を示し、
 $**$ は、 MA への結合を示す。

20

【0329】

いくつかの実施形態では、 $(L^3)_{a_3}$ は、 $*NH - CH_2CH_2 - C(O) - CH_2CH_2 - C(O) - **$ であり、式中、
 $*$ は、 LM への結合を示し、
 $**$ は、 MA への結合を示す。

【0330】

MA

いくつかの実施形態では、 MA は、1つ以上の薬物および1つ以上の親水基を L^P または L^P に連結することができるリンカー部分である。いくつかの実施形態では、 MA は、少なくとも2つのアミノ酸(AA)のペプチド部分を含む。

【0331】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、 $-LD - D$ ユニットと共有結合を形成することができ、複数の薬物の結合を可能にする部分である。いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、単一の AA ユニットを含むか、または2つ以上の AA ユニット(例えば、2~10、2~6、または2、3、4、5、もしくは6つ)を有し、ここで、 AA ユニットは各々独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、ジアミン、またはポリアミン、あるいはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、必要な結合数を有するために、 AA ユニットのうちの少なくとも1つは、 $-LD - D$ ユニットの結合を提供するために官能化側鎖を有する。いくつかの実施形態では、例示的な官能化 AA ユニット(例えば、アミノ酸、アミノアルコール、またはアミノアルデヒド)としては、例えば、アジドまたはアルキン官能化 AA ユニット(例えば、アジド基またはアルキン基を有するように修飾されたアミノ酸、アミノアルコール、またはアミノアルデヒド)が挙げられる。いくつかの実施形態では、アジド基またはアルキン基は、クリック化学を使用した結合のためのものである。

30

40

【0332】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、2~12個の AA ユニットを有する。

【0333】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、2~10個の AA ユニットを有する。

【0334】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、2~6つの AA ユニットを有する。

【0335】

50

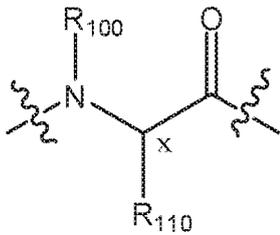
さらにいくつかの実施形態では、ペプチド部分は、2、3、4、5、または6つのAAユニットを有する。

【0336】

さらにいくつかの実施形態では、ペプチド部分は、2つのAAユニットを有する。さらにいくつかの実施形態では、ペプチド部分は、3つのAAユニットを有する。さらにいくつかの実施形態では、ペプチド部分は、4つのAAユニットを有する。さらにいくつかの実施形態では、ペプチド部分は、5つのAAユニットを有する。さらにいくつかの実施形態では、ペプチド部分は、6つのAAユニットを有する。

【0337】

いくつかの実施形態では、AAユニットは、(例えば、LM、親水基、または別のAAユニットへの、および-LD-Dユニットへの結合のための)3つの結合部位を有する。いくつかの実施形態では、AAユニットは、以下の式を有し、



式中、



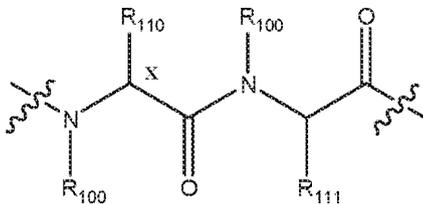
は、本開示のコンジュゲートまたはその中間体内の結合部位を示し、R100およびR110は、本明細書に定義されるとおりである。

【0338】

いくつかの実施形態では、AAユニットは2つの結合部位(すなわち、末端ユニット)を有し、上に示される結合部位のうちの一つは、例えば、H、OH、または非置換C1-3アルキル基によって置き換えられ得る。

【0339】

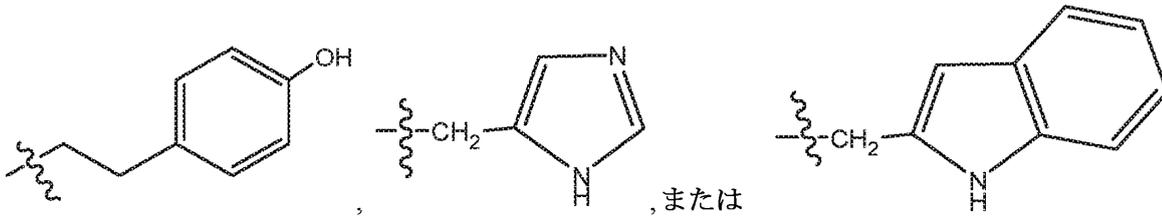
いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、以下の式の少なくとも2つのAAユニットを含み、



式中、

各R111は独立して、H、p-ヒドロキシベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂CONH₂、-CH₂COOH、-CH₂CH₂CONH₂、-CH₂CH₂COOH、-(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂、-(CH₂)₃NH₂、-(CH₂)₃NHCOCH₃、-(CH₂)₃NHCHO、-(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂、-(CH₂)₄NH₂、-(CH₂)₄NHCOCH₃、-(CH₂)₄NHCHO、-(CH₂)₃NHCONH₂、-(CH₂)₄NHCONH₂、-CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂、2-ピリジルメチル-、3-ピリジルメチル-、4-ピリジルメチル-

メチル、



であり、

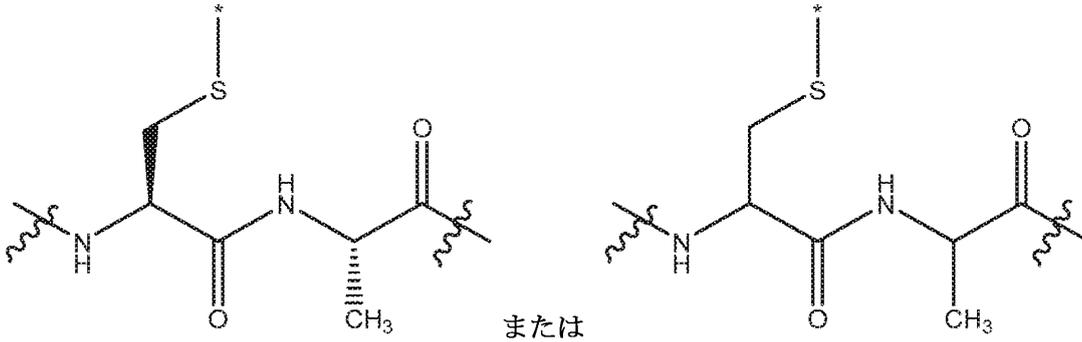
~~~~~

10

は、コンジュゲートまたはその中間体内の結合部位を示し、  
R 1 0 0 および R 1 1 0 は、本明細書に定義されるとおりである。

【 0 3 4 0 】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、少なくとも 2 つの A A ユニット、例えば、下記に示されるようなシステイン - アラニン：



20

を含み、式中、

~~~~~

30

および * は、コンジュゲートまたはその中間体内の結合部位を示す。いくつかの実施形態では、* は、- L D - D ユニットまたは親水基の結合部位を示す。いくつかの実施形態では、カルボニル基に隣接する

~~~~~

は、- L D - D ユニットまたは親水基の結合部位を示す。いくつかの実施形態では、アミン基に隣接する

~~~~~

40

は、- L D - D ユニットまたは親水基の結合部位を示す。いくつかの実施形態では、

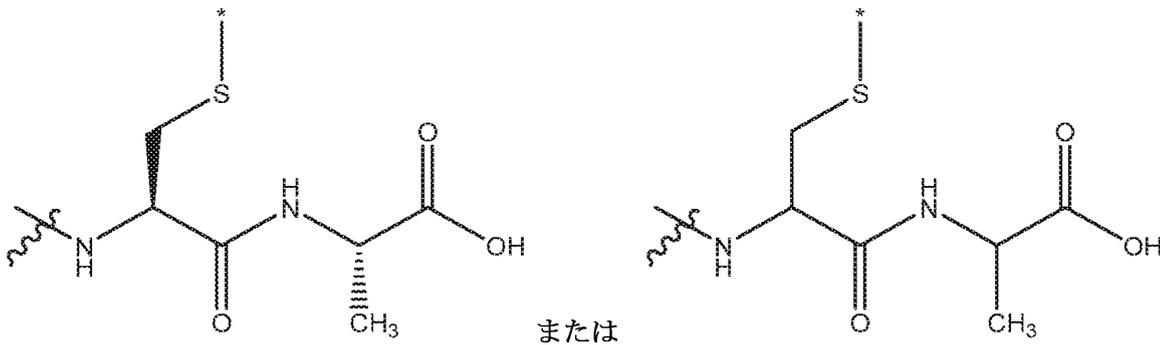
~~~~~

50

および\*のうちの1つまたは2つは、1つ以上の-LD-Dユニットまたは1つ以上の親水基の結合部位を示す。

【0341】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、2つの結合部位を提供する少なくとも2つのAAユニット、例えば、下記に示されるようなシステイン-アラニン：



10

を含み、式中、



20

および\*は、コンジュゲートまたはその中間体内の結合部位を示す。いくつかの実施形態では、\*は、-LD-Dユニットまたは親水基の結合部位を示す。いくつかの実施形態では、



は、-LD-Dユニットまたは親水基の結合部位を示す。

【0342】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分の1つ以上のAAユニット（例えば、アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、またはポリアミン）は、本明細書に記載されるような置換されていてもよいC<sub>1</sub>-20ヘテロアルキレン（例えば、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-12ヘテロアルキレン）、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8ヘテロシクロ、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリーレン、または置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8カルボシクロによって置き換えられ得る。いくつかの実施形態では、置換されていてもよいヘテロアルキレン、ヘテロ環、アリーレン、またはカルボシクロは、コンジュゲートまたはその中間体内の結合のための1つ以上の官能基を有し得る。いくつかの実施形態では、好適な置換基としては、(=O)、-R<sup>1</sup>C、-R<sup>1</sup>B、-OR<sup>1</sup>B、-SR<sup>1</sup>B、-N(R<sup>1</sup>B)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1</sup>B)<sub>3</sub>、=NR<sup>1</sup>B、C(R<sup>1</sup>C)<sub>3</sub>、CN、OCN、SCN、N=C=O、NCS、NO、NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、NR<sup>1</sup>BC(=O)R<sup>1</sup>B、-C(=O)R<sup>1</sup>B、-C(=O)N(R<sup>1</sup>B)<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、SO<sub>3</sub>H、S(=O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>B、-OS(=O)<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>B、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>B、-S(=O)R<sup>1</sup>B、-OP(=O)(OR<sup>1</sup>B)<sub>2</sub>、-P(=O)(OR<sup>1</sup>B)<sub>2</sub>、PO<sub>3</sub><sup>-</sup>、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、AsO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>、C(=O)R<sup>1</sup>B、C(=O)R<sup>1</sup>C、C(=S)R<sup>1</sup>B、CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>B、CO<sub>2</sub><sup>-</sup>、C(=S)OR<sup>1</sup>B、C(=O)SR<sup>1</sup>B、C(=S)SR<sup>1</sup>B、C(=O)N(R<sup>1</sup>B)<sub>2</sub>、C(=S)N(R<sup>1</sup>B)<sub>2</sub>、およびC(=NR<sup>1</sup>B)N(R<sup>1</sup>B)<sub>2</sub>が挙げられるが、これらに限定されず、式中、各R<sup>1</sup>Cは独立して、ハロゲン（例えば、-F、-Cl、-Br、または-I）であり、各R<sup>1</sup>Bは独立して、-H、-C<sub>1</sub>-20アルキル、-C<sub>6</sub>-20アリール、-C<sub>3</sub>-14ヘテロ環、保護基、またはプロドラッグ部分である。

30

40

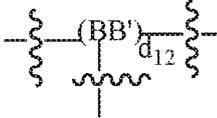
【0343】

50

いくつかの実施形態では、ヘテロアルキレン、ヘテロ環、アリーレン、またはカルボシクロ口についての1つ以上の置換基は、(=O)、R<sup>1</sup>C、R<sup>1</sup>B、OR<sup>1</sup>B、SR<sup>1</sup>B、およびN(R<sup>1</sup>B)<sub>2</sub>から選択される。

【0344】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、直鎖または分岐鎖部分であり得る。いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、以下の式を有する直鎖または分岐鎖部分であり得、



10

式中、

各BB'は独立して、アミノ酸、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-20ヘテロアルキレン(例えば、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-12ヘテロアルキレン)、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8ヘテロシクロ、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリーレン、または置換されていてもよいC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>カルボシクロであり、

d<sub>12</sub>は、1~10の整数であり、



20

は、コンジュゲートまたはその中間体内の共有結合的結合部位を示す。

【0345】

いくつかの実施形態では、d<sub>12</sub>は、2~10の整数である。

【0346】

いくつかの実施形態では、d<sub>12</sub>は、2~6の整数である。

【0347】

いくつかの実施形態では、d<sub>12</sub>は、4、5、または6の整数である。

【0348】

いくつかの実施形態では、d<sub>12</sub>は、5または6の整数である。

30

【0349】

いくつかの実施形態では、d<sub>12</sub>は、4である。いくつかの実施形態では、d<sub>12</sub>は、5である。いくつかの実施形態では、d<sub>12</sub>は、6である。

【0350】

いくつかの実施形態では、置換されていてもよいヘテロアルキレン、ヘテロ環、アリーレン、またはカルボシクロは、BB'サブユニット間の結合のための、および/または本明細書に開示されるコンジュゲートもしくはその中間体内の結合のための官能基を有する。

【0351】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、2つ以下の置換されていてもよいC<sub>1</sub>-20ヘテロアルキレン、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-18ヘテロシクロ、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリーレン、または置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8カルボシクロを含む。

40

【0352】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、2つの置換されていてもよいC<sub>1</sub>-20ヘテロアルキレン、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-18ヘテロシクロ、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリーレン、または置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8カルボシクロを含む。

【0353】

他の実施形態では、ペプチド部分は、1つ以下の置換されていてもよいC<sub>1</sub>-20ヘテロアルキレン、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-18ヘテロシクロ、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリーレン、または置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8カルボシクロを含む。

【0354】

50

他の実施形態では、ペプチド部分は、1つの置換されていてもよいC<sub>1</sub>-20ヘテロアルキレン、置換されていてもよいC<sub>3</sub>-18ヘテロシクロ、置換されていてもよいC<sub>6</sub>-14アリーレン、または置換されていてもよいC<sub>3</sub>-8カルボシクロを含む。

【0355】

他の実施形態では、置換されていてもよいヘテロアルキレン、ヘテロ環、アリーレン、またはカルボシクロは、BB'サブユニット間の結合のための、および/または本明細書に開示されるコンジュゲートもしくはその中間体内の結合のための官能基を有する。

【0356】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つのBB'は、アミノ酸である。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、天然または非天然であり得るアルファ、ベータ、またはガンマアミノ酸であり得る。アミノ酸は、DまたはL異性体であり得る。

10

【0357】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分内の結合、またはコンジュゲートの他の構成成分、もしくはその中間体、またはスクヤフォールドとの結合は、例えば、アミノ、カルボキシ、または他の官能性を介したものであり得る。いくつかの実施形態では、ペプチド部分内の結合、またはコンジュゲートの他の構成成分との結合は、例えば、アミノ、カルボキシ、または他の官能性を介したものであり得る。いくつかの実施形態では、ペプチド部分の各アミノ酸は独立して、チオール含有アミノ酸のDまたはL異性体であり得る。いくつかの実施形態では、ペプチド部分の各アミノ酸は独立して、チオール含有アミノ酸のD異性体であり得る。いくつかの実施形態では、ペプチド部分の各アミノ酸は独立して、チオール含有アミノ酸のL異性体であり得る。チオール含有アミノ酸は、例えば、システイン、ホモシステイン、またはペニシラミンであり得る。

20

【0358】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分を構成する各アミノ酸は独立して、以下のアミノ酸のLまたはD異性体であり得る：アラニン（ - アラニンを含む）、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、システイン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、メチオニン、セリン、チロシン、トレオニン、トリプトファン、プロリン、オルニチン、ペニシラミン、アミノアルキン酸、アミノアルカン二酸、ヘテロシクロ-カルボン酸、シトルリン、スタチン、ジアミノアルカン酸、それらの立体異性体（例えば、イソアスパラギン酸およびイソグルタミン酸）、またはそれらの誘導体。

30

【0359】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分を構成する各アミノ酸は独立して、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、オルニチン、リジン、セリン、トレオニン、グリシン、グルタミン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セレノシステイン、プロリン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、バリン、アラニン、またはそれらの立体異性体（例えば、イソアスパラギン酸およびイソグルタミン酸）である。

【0360】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、モノペプチド、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、またはペンタペプチドを含む。

40

【0361】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、少なくとも約5つのアミノ酸（例えば、5、6、7、8、9、または10個のアミノ酸）を含む。

【0362】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、多くとも約10個のアミノ酸を含む。

【0363】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、ペンタペプチドを含む。

【0364】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分を構成する各アミノ酸は独立して、グリシン、セリン、グルタミン酸、リジン、アスパラギン酸、およびシステインである。

50

## 【0365】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、少なくとも4つのグリシンおよび少なくとも1つのセリン、例えば、(グリシン)<sub>4</sub>およびセリン(ここで、セリンはペプチド鎖に沿った任意の位置にある)、例えば、(セリン)-(グリシン)<sub>4</sub>、(グリシン)-(セリン)-(グリシン)<sub>3</sub>、(グリシン)<sub>2</sub>-(セリン)-(グリシン)<sub>2</sub>、(グリシン)<sub>3</sub>-(セリン)-(グリシン)、または(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)を含む。

## 【0366】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)または(セリン)-(グリシン)<sub>4</sub>を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(セリン)-(グリシン)<sub>4</sub>を含む。

10

## 【0367】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、少なくとも4つのグリシンおよび少なくとも1つのグルタミン酸、例えば、(グリシン)<sub>4</sub>およびグルタミン酸(ここで、グルタミン酸はペプチド鎖に沿った任意の位置にある)、例えば、(グルタミン酸)-(グリシン)<sub>4</sub>、(グリシン)-(グルタミン酸)-(グリシン)<sub>3</sub>、(グリシン)<sub>2</sub>-(グルタミン酸)-(グリシン)<sub>2</sub>、(グリシン)<sub>3</sub>-(グルタミン酸)-(グリシン)、または(グリシン)<sub>4</sub>-(グルタミン酸)を含む。

## 【0368】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グルタミン酸)-(グリシン)<sub>4</sub>、または(グリシン)<sub>4</sub>-(グルタミン酸)を含む。

20

## 【0369】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(-アラニン)-(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)(ここで、セリンはペプチド鎖に沿った任意の位置にある)、例えば、(-アラニン)-(セリン)-(グリシン)<sub>4</sub>、(-アラニン)-(グリシン)-(セリン)-(グリシン)<sub>3</sub>、(-アラニン)-(グリシン)<sub>2</sub>-(セリン)-(グリシン)<sub>2</sub>、(-アラニン)-(グリシン)<sub>3</sub>-(セリン)-(グリシン)、または(-アラニン)-(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)を含む。

## 【0370】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)-(グルタミン酸)(ここで、セリンはペプチド鎖に沿った任意の位置にある)、例えば、(セリン)-(グリシン)<sub>4</sub>-(グルタミン酸)、(グリシン)-(セリン)-(グリシン)<sub>3</sub>-(グルタミン酸)、(グリシン)<sub>2</sub>-(セリン)-(グリシン)<sub>2</sub>-(グルタミン酸)、(グリシン)<sub>3</sub>-(セリン)-(グリシン)-(グルタミン酸)、または(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)-(グルタミン酸)を含む。いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(-アラニン)-(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)-(グルタミン酸)(ここで、セリンはペプチド鎖に沿った任意の位置にある)、例えば、(-アラニン)-(セリン)-(グリシン)<sub>4</sub>-(グルタミン酸)、(-アラニン)-(グリシン)-(セリン)-(グリシン)<sub>3</sub>-(グルタミン酸)、(-アラニン)-(グリシン)<sub>2</sub>-(セリン)-(グリシン)<sub>2</sub>-(グルタミン酸)、(-アラニン)-(グリシン)<sub>3</sub>-(セリン)-(グリシン)-(グルタミン酸)、または(-アラニン)-(グリシン)<sub>4</sub>-(セリン)-(グルタミン酸)を含む。

30

40

## 【0371】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン)<sub>1-4</sub>-(セリン)を含み、ここで、ペプチド部分は、グリシンのうちの1つを介して、存在する場合はL<sup>3</sup>に、または、L<sup>3</sup>が存在しない場合はLMに結合されており、ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合はT<sup>1</sup>に結合されており、ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合はLDに結合されている。

## 【0372】

50

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン)<sub>1-4</sub> - (セリン)を含み、ここで、

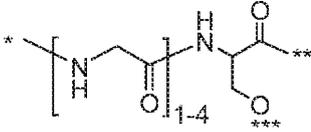
ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合はL<sup>3</sup>に、または、L<sup>3</sup>が存在しない場合はL<sup>M</sup>に結合されており、

ペプチド部分は、グリシンを介して、存在する場合はT<sup>1</sup>に結合されており、

ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合はL<sup>D</sup>に結合されている。

【0373】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



10

を含み、式中、

\*は、存在する場合はL<sup>3</sup>への、またはL<sup>3</sup>が存在しない場合はL<sup>M</sup>への結合を示し、

\*\*は、存在する場合はT<sup>1</sup>への、またはT<sup>1</sup>が存在しない場合は-OHへの結合を示し、

、

\*\*\*は、存在する場合はL<sup>D</sup>への、またはL<sup>D</sup>が存在しない場合は-Hへの結合を示す。

【0374】

20

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン) - (セリン)を含み、

ここで、

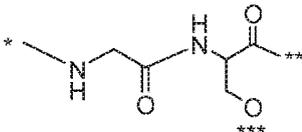
ペプチド部分は、グリシンを介して、存在する場合はL<sup>3</sup>に、または、L<sup>3</sup>が存在しない場合はL<sup>M</sup>に結合されており、

ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合はT<sup>1</sup>に結合されており、

ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合はL<sup>D</sup>に結合されている。

【0375】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



30

を含み、式中、

\*は、存在する場合はL<sup>3</sup>への、またはL<sup>3</sup>が存在しない場合はL<sup>M</sup>への結合を示し、

\*\*は、存在する場合はT<sup>1</sup>への、またはT<sup>1</sup>が存在しない場合は-OHへの結合を示し、

、

\*\*\*は、存在する場合はL<sup>D</sup>への、またはL<sup>D</sup>が存在しない場合は-Hへの結合を示す。

【0376】

40

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン)<sub>4</sub> - (セリン)を含み、ここで、

、

ペプチド部分は、グリシンのうちの1つを介して、存在する場合はL<sup>3</sup>に、または、L<sup>3</sup>が存在しない場合はL<sup>M</sup>に結合されており、

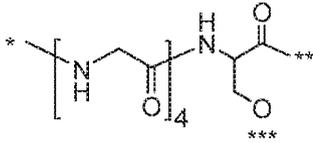
ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合はT<sup>1</sup>に結合されており、

ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合はL<sup>D</sup>に結合されている。

【0377】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、

50



を含み、式中、

\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

【0378】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(セリン) - (グリシン)<sub>4</sub> を含み、ここで

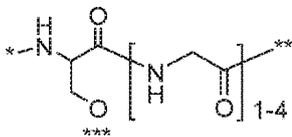
、  
ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合は L<sup>3</sup> に、または、L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グリシンのうちの 1 つを介して、存在する場合は T<sup>1</sup> に結合されており、

、  
ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合は L<sup>D</sup> に結合されている。

【0379】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



を含み、式中、

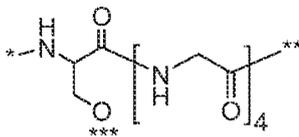
\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

【0380】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



を含み、式中、

\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

【0381】

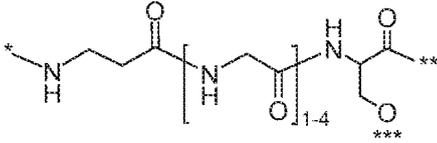
いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、( -アラニン ) - ( グリシン )<sub>1-4</sub> - ( セリン ) を含み、ここで、

ペプチド部分は、 -アラニンを介して、存在する場合は L<sup>3</sup> に、または、L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合は T<sup>1</sup> に結合されており、  
 ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合は L<sup>D</sup> に結合されている。

【0382】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



を含み、式中、

\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し

、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

。

【0383】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、( -アラニン ) - ( グリシン )<sub>4</sub> - ( セリ  
 ン ) を含み、

ここで、

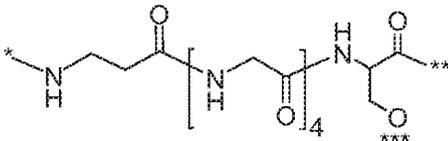
ペプチド部分は、 - アラニンを介して、存在する場合は L<sup>3</sup> に、または、L<sup>3</sup> が存在し  
 ない場合は L<sup>M</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合は T<sup>1</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、セリンを介して、存在する場合は L<sup>D</sup> に結合されている。

【0384】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



を含み、式中、

\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し

、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

。

【0385】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、( グリシン )<sub>1-4</sub> - ( グルタミン酸 ) を含  
 み、

ここで、

ペプチド部分は、グリシンのうちの 1 つを介して、存在する場合は L<sup>3</sup> に、または、L<sup>3</sup>  
 が存在しない場合は L<sup>M</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は T<sup>1</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は L<sup>D</sup> に結合されている。

【0386】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、( グリシン )<sub>1-4</sub> - ( グルタミン酸を含み  
 、ここで、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は L<sup>3</sup> に、または、L<sup>3</sup> が存在し  
 ない場合は L<sup>M</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グリシンを介して、存在する場合は T<sup>1</sup> に結合されており、

10

20

30

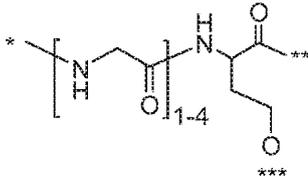
40

50

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は L<sup>D</sup> に結合されている。

【0387】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



を含み、式中、

\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し

、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

。

【0388】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン) - (グルタミン酸) を含み、ここで、

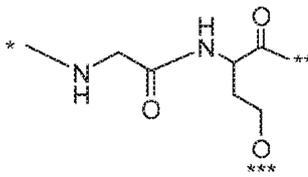
ペプチド部分は、グリシンを介して、存在する場合は L<sup>3</sup> に、または、L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は T<sup>1</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は L<sup>D</sup> に結合されている。

【0389】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



を含み、式中、

\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し

、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

。

【0390】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、(グリシン)<sub>4</sub> - (グルタミン酸) を含み、ここで、

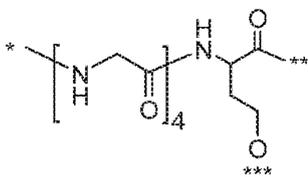
ペプチド部分は、グリシンのうちの1つを介して、存在する場合は L<sup>3</sup> に、または、L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は T<sup>1</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は L<sup>D</sup> に結合されている。

【0391】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



10

20

30

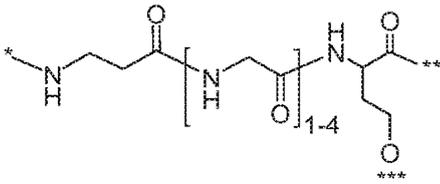
40

50



## 【0396】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



を含み、式中、

\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し

、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

## 【0397】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、( -アラニン ) - ( グリシン )<sub>4</sub> - ( グルタミン酸 ) を含み、

ここで、

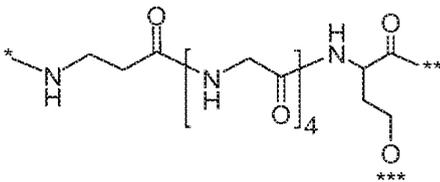
ペプチド部分は、 -アラニンを介して、存在する場合は L<sup>3</sup> に、または、L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は T<sup>1</sup> に結合されており、

ペプチド部分は、グルタミン酸を介して、存在する場合は L<sup>D</sup> に結合されている。

## 【0398】

いくつかの実施形態では、ペプチド部分は、



を含み、式中、

\* は、存在する場合は L<sup>3</sup> への、または L<sup>3</sup> が存在しない場合は L<sup>M</sup> への結合を示し、

\*\* は、存在する場合は T<sup>1</sup> への、または T<sup>1</sup> が存在しない場合は -OH への結合を示し

、

\*\*\* は、存在する場合は L<sup>D</sup> への、または L<sup>D</sup> が存在しない場合は -H への結合を示す

## 【0399】

いくつかの実施形態では、親水基 (または T<sup>1</sup>) のうちの少なくとも 1 つが、ポリアルコールもしくはその誘導体 (例えば、アミノポリアルコール)、グルコシル - アミン、ジ - グルコシル - アミン、またはトリ - グルコシル - アミンである場合、M<sup>A</sup> は、ペプチド部分を含まなくても、例えば、M<sup>A</sup> は、L<sup>M</sup> について本明細書において列挙されるようなマルチアームリンカーを含む。いくつかの実施形態では、M<sup>A</sup> は、以下のうちの 1 つ以上を含み、

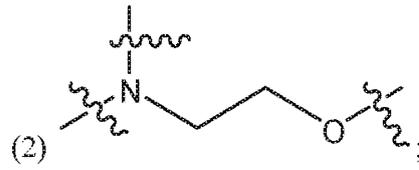
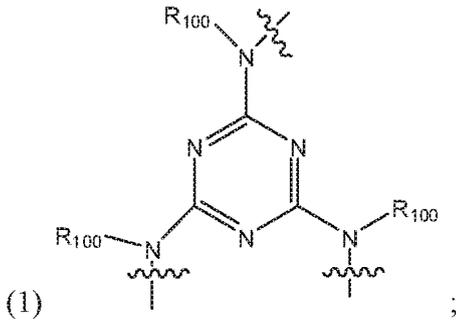
10

20

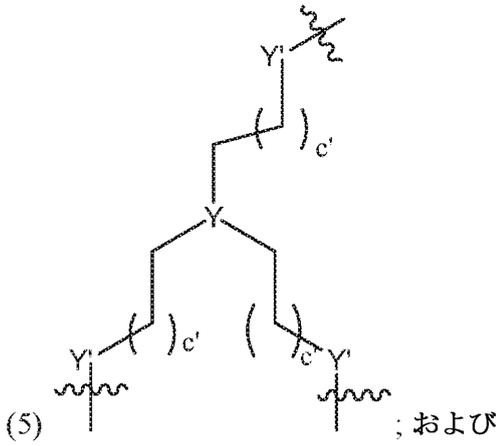
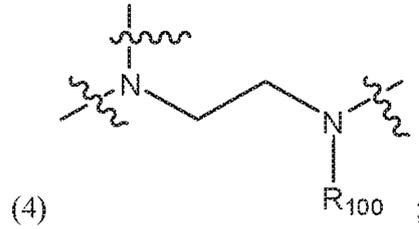
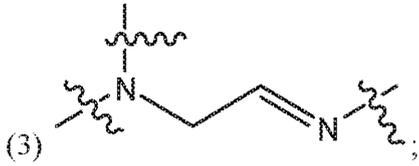
30

40

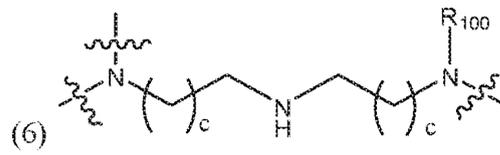
50



10



20



30

式中、



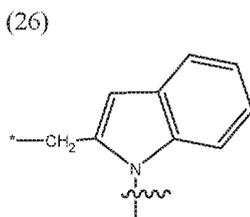
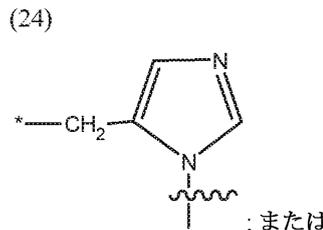
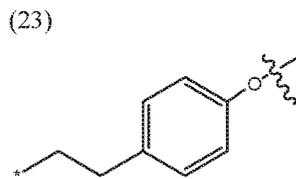
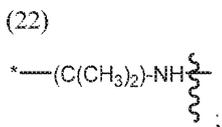
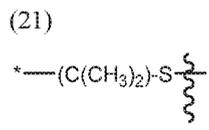
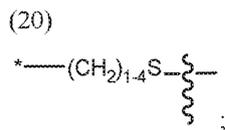
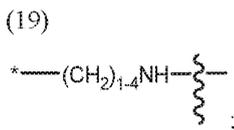
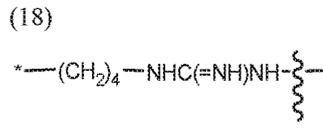
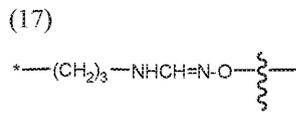
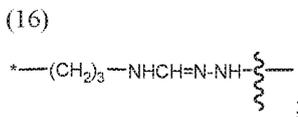
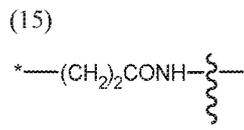
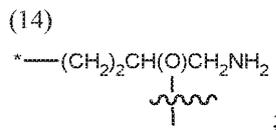
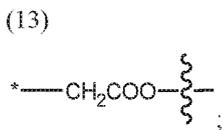
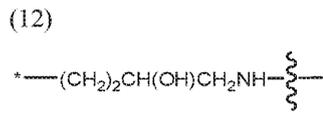
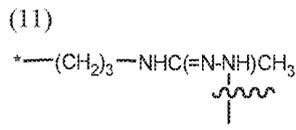
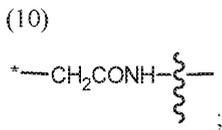
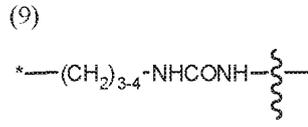
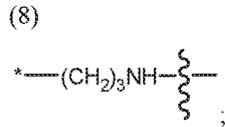
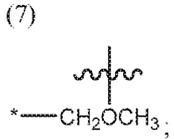
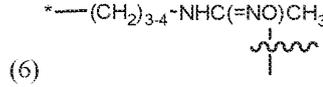
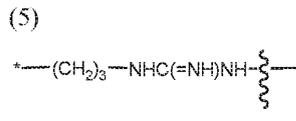
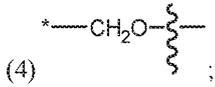
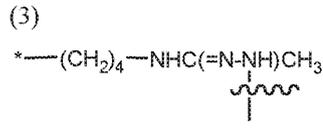
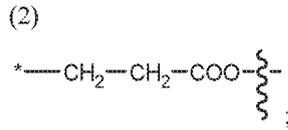
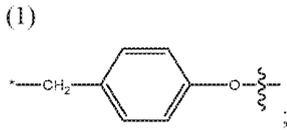
は、本開示のコンジュゲートまたはその中間体内の結合部位を示し、R100およびR110は、本明細書に定義されるとおりである。

【0400】

いくつかの実施形態では、R110は、

40

50



であり、式中、\*は、xと表示された炭素への結合を示し、

は、3つの結合部位のうちの1つを示す。

【0401】

いくつかの実施形態では、R100は独立して、水素およびCH3から選択される。

【0402】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、R<sub>100</sub>は独立して、水素である。いくつかの実施形態では、R<sub>100</sub>は独立して、CH<sub>3</sub>である。

【0403】

いくつかの実施形態では、Yは、Nである。いくつかの実施形態では、Yは、CHである。

【0404】

いくつかの実施形態では、R<sub>100</sub>は、HまたはCH<sub>3</sub>である。いくつかの実施形態では、R<sub>100</sub>は、Hである。いくつかの実施形態では、R<sub>100</sub>は、CH<sub>3</sub>である。

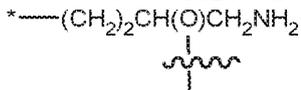
【0405】

いくつかの実施形態では、各c'は独立して、1~3の整数である。

10

【0406】

いくつかの実施形態では、R<sub>110</sub>は、



ではない。

【0407】

L<sup>D</sup>およびW<sup>D</sup>。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>の各出現は独立して、DをM<sup>A</sup>に連結する二価リンカー部分であり、少なくとも1つの開裂可能結合を含み、これにより結合が開裂されると、Dは、その意図される治療効果のために活性形態で放出される。

20

【0408】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、放出可能アセンブリユニットの構成成分である。他の実施形態では、L<sup>D</sup>は、放出可能アセンブリユニットである。

【0409】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、1つの開裂可能結合を含む。

【0410】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、複数の開裂部位または結合を含む。

【0411】

いくつかの実施形態では、開裂可能結合を形成するための官能基は、例えば、ジスルフィド結合を形成するためのスルフヒドリル基、ヒドラゾン結合を形成するためのアルデヒド、ケトン、またはヒドラジン基、オキシム結合を形成するためのヒドロキシルアミン基、ペプチド結合を形成するためのカルボキシルまたはアミノ基、エステル結合を形成するためのカルボキシルまたはヒドロキシ基、およびグリコシド結合を形成するための糖を含み得る。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、ジスルフィド交換によって開裂可能であるジスルフィド結合、酸性pHで開裂可能である酸不安定結合、および/または加水分解酵素(例えば、ペプチダーゼ、エステラーゼ、およびグルクロニダーゼ)によって開裂可能である結合を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、カルバメート結合(すなわち、-O-C(O)-NR-(式中、RはHまたはアルキルなどである))を含む。

30

【0412】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>中の開裂可能結合の構造および配列は、標的部位に存在する酵素の作用によって結合が開裂されるようなものであり得る。他の実施形態では、開裂可能結合は、他の機構によって開裂可能であり得る。

40

【0413】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>中の複数の開裂可能結合の構造および配列は、標的部位に存在する酵素の作用によって複数の結合が開裂されるようなものであり得る。他の実施形態では、複数の開裂可能結合は、他の機構によって開裂可能であり得る。

【0414】

いくつかの実施形態では、開裂可能結合(複数可)は、腫瘍関連プロテアーゼを含む1つ以上の酵素によって酵素的に開裂されて、薬物ユニットまたはDを遊離することができ、

50

ここで、本開示のコンジュゲートまたはその中間体もしくはスキヤフオールドは、放出時にインビボでプロトン化されて、薬物ユニットまたはDを提供する。

【0415】

いくつかの実施形態では、LDは、1つ以上のアミノ酸を含むことができる。いくつかの実施形態では、開裂可能結合が存在するという条件で、例えば、LD中の各アミノ酸は、天然もしくは非天然および/またはDもしくはL異性体であり得る。いくつかの実施形態では、LDは、天然または非天然であり得るアルファ、ベータ、またはガンマアミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、LDは、1~12個(例えば、1~6、もしくは1~4、もしくは1~3、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12個)のアミノ酸を連続配列で含む。

10

【0416】

いくつかの実施形態では、LDは、天然アミノ酸のみを含み得る。いくつかの実施形態では、LDは、非天然アミノ酸のみを含み得る。いくつかの実施形態では、LDは、非天然アミノ酸に連結された天然アミノ酸を含み得る。いくつかの実施形態では、LDは、天然アミノ酸のD異性体に連結された天然アミノ酸を含み得る。いくつかの実施形態では、LDは、-Val-Cit-、-Phe-Lys-、または-Val-Ala-などのジペプチドを含む。

【0417】

いくつかの実施形態では、LDは、モノペプチド、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチド、またはドデカペプチドユニットを含む。

20

【0418】

いくつかの実施形態では、LDは、薬物ユニットに直接コンジュゲートされた(例えば、1~12個のアミノ酸の)ペプチドを含む。いくつかのそのような実施形態では、ペプチドは、単一のアミノ酸またはジペプチドである。いくつかのそのような実施形態では、ペプチドは、単一のアミノ酸である。いくつかのそのような実施形態では、ペプチドは、ジペプチドである。

【0419】

いくつかの実施形態では、LD中の各アミノ酸は独立して、アラニン、 $\alpha$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、バリン、システイン、メチオニン、セレノシステイン、オルニチン、ペニシラミン、アミノアルカン酸、アミノアルキン酸、アミノアルカン二酸、アミノ安息香酸、アミノ-ヘテロシクロ-アルカン酸、ヘテロシクロ-カルボン酸、シトルリン、スタチン、ジアミノアルカン酸、およびそれらの誘導体から選択される。

30

【0420】

いくつかの態様において、各アミノ酸は独立して、アラニン、 $\alpha$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、バリン、システイン、メチオニン、シトルリン、およびセレノシステインから選択される。

40

【0421】

いくつかの実施形態では、各アミノ酸は独立して、アラニン、 $\alpha$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、バリン、シトルリン、およびそれらの誘導体からなる群から選択される。

【0422】

いくつかの実施形態では、各アミノ酸は、タンパク質原性アミノ酸または非タンパク質原性アミノ酸から選択される。

50

## 【0423】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>中の各アミノ酸は独立して、以下のアミノ酸のLまたはD異性体から選択され得る：アラニン、 $\beta$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、システイン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、メチオニン、セリン、チロシン、トレオニン、トリプトファン、プロリン、オルニチン、ペニシラミン、アミノアルキン酸、アミノアルカン二酸、ヘテロシクロ-カルボン酸、シトルリン、スタチン、ジアミノアルカン酸、バリン、シトルリン、およびそれらの誘導体。

## 【0424】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>中の各アミノ酸は独立して、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、オルニチン、リジン、セリン、トレオニン、グリシン、グルタミン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セレノシステイン、プロリン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、バリン、シトルリン、またはアラニンである。

10

## 【0425】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>中の各アミノ酸は独立して、以下のアミノ酸のL異性体から選択される：アラニン、 $\beta$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、シトルリン、およびバリン。

## 【0426】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>中の各アミノ酸は独立して、以下のアミノ酸のD異性体から選択される：アラニン、 $\beta$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、シトルリン、およびバリン。

20

## 【0427】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>中の各アミノ酸は独立して、以下のアミノ酸のLまたはD異性体である：アラニン、 $\beta$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、シトルリン、またはバリン。

30

## 【0428】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>中の各アミノ酸は、アラニン、 $\beta$ -アラニン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、イソアスパラギン酸、バリン、シトルリン、またはアスパラギン酸である。

## 【0429】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、 $\beta$ -アラニンを含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (アラニン)を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (グルタミン酸)を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (イソグルタミン酸)を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (アスパラギン酸)を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (イソアスパラギン酸)を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (バリン)を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (アラニン)を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (アラニン) - (アラニン)を含む。いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、( $\beta$ -アラニン) - (バリン) - (シトルリン)を含む。

40

## 【0430】

いくつかの実施形態では、L<sup>D</sup>は、1つ以上のアミノ酸に加えてカルバメート結合を含む。

## 【0431】

50

いくつかの実施形態では、 $L^D$ は、特定の酵素による酵素的開裂についての選択性において設計および最適化され得る。いくつかの実施形態では、特定の酵素は、腫瘍関連プロテアーゼである。

【0432】

いくつかの実施形態では、 $L^D$ は、開裂がカテプシンB、C、およびD、またはプラスミンプロテアーゼによって触媒される結合を含む。

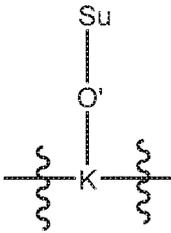
【0433】

いくつかの実施形態では、 $L^D$ は、糖開裂部位を含む。いくつかのそのような実施形態では、 $L^D$ は、酸素グリコシド結合を介して自壊性基に連結された糖部分(Su)を含む。いくつかの実施形態では、「自壊性基」は、3つの離間した化学部分(すなわち、糖部分(グリコシド結合を介して)、薬物ユニット(直接的または間接的に)、およびMA(直接的または間接的に))を一緒に共有結合することができる、三官能性化学部分であり得る。いくつかの実施形態では、グリコシド結合は、標的部位で開裂されて、薬物の放出をもたらす自壊性反応シーケンスを開始することができる。

10

【0434】

いくつかの実施形態では、 $L^D$ は、グリコシド結合を介して、以下の式の自壊性基(K)に連結された糖部分(Su)を含み、



20

式中、自壊性基(K)は、薬物ユニットと(直接的または間接的に)共有結合を形成し、MAとも(直接的または間接的に)共有結合を形成する。いくつかの実施形態では、自壊性基の例は、例えばWO2015/057699に記載されており、この内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0435】

いくつかの実施形態では、薬物に連結されていない場合の、または薬物に連結される前の $L^D$ は、官能基 $W^D$ を含む。いくつかの実施形態では、各 $W^D$ は独立して、 $W^P$ について列挙されるような官能基であり得る。いくつかの実施形態では、各 $W^D$ は独立して、

30

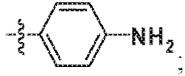
40

50

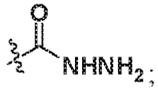
(1)



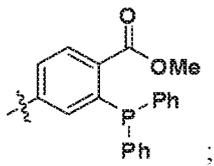
(4)



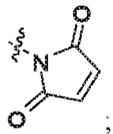
(7)



(10)



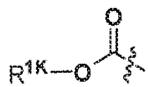
(13)



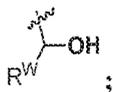
(16)



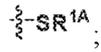
(19)



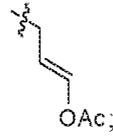
(21)



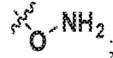
(2)



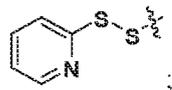
(5)



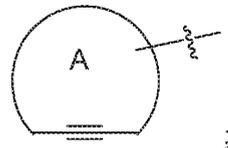
(8)



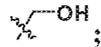
(11)



(14)



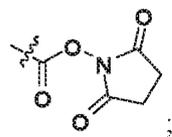
(17)



(20)



(22)



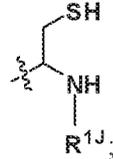
(3)



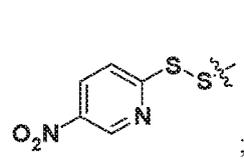
(6)



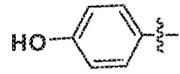
(9)



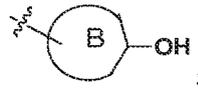
(12)



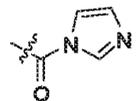
(15)



(18)



(23)



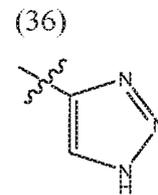
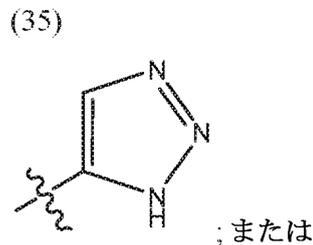
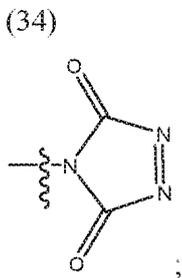
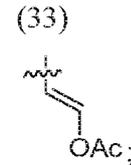
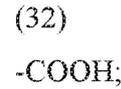
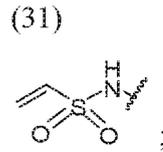
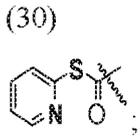
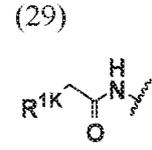
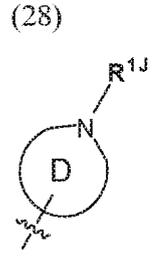
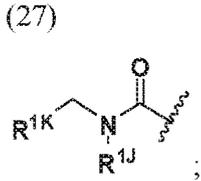
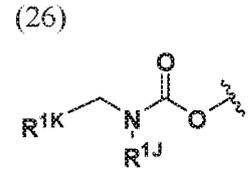
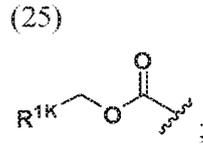
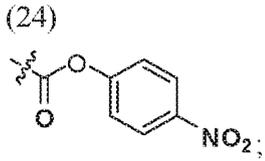
10

20

30

40

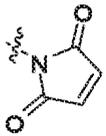
50



であり、式中、 $R^{1A}$ は、硫黄保護基であり、環AおよびBの各々は独立して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、 $R^W$ は、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分であり、環Dは、ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{1J}$ は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分であり、 $R^{1K}$ は、脱離基（例えば、ハロゲン化物または $RC(O)O-$ （式中、Rは、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である））である。

【0436】

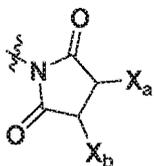
いくつかの実施形態では、 $W^D$ は、



である。

【0437】

いくつかの実施形態では、 $W^D$ は、



10

20

30

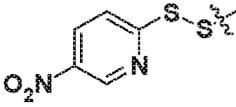
40

50

であり、式中、 $X_a$  および  $X_b$  の一方は H であり、他方はマレイミドブロッキング部分である。

【0438】

いくつかの実施形態では、 $W^D$  は、



である。

【0439】

治療剤、薬物ユニット、または D

いくつかの実施形態では、治療剤は、約 5 kDa 以下の分子量を有する小分子である。いくつかの実施形態では、治療剤は、約 4 kDa 以下の分子量を有する小分子である。いくつかの実施形態では、治療剤は、約 3 kDa 以下の分子量を有する小分子である。いくつかの実施形態では、治療剤は、約 1.5 kDa 以下の分子量を有する小分子である。いくつかの実施形態では、治療剤は、約 1 kDa 以下の分子量を有する小分子である。

【0440】

いくつかの実施形態では、治療剤は、約 1 nM 未満の IC<sub>50</sub> を有する。いくつかの実施形態では、治療剤は、1 nM 未満の IC<sub>50</sub> を有する。

【0441】

いくつかの実施形態では、治療剤は、約 1 nM より大きい IC<sub>50</sub> を有し、例えば、治療剤は、約 1 ~ 50 nM の IC<sub>50</sub> を有する。

【0442】

いくつかの実施形態では、治療剤は、約 1 nM より大きい IC<sub>50</sub> を有する。いくつかの実施形態では、治療剤は、約 1 ~ 50 nM の IC<sub>50</sub> を有する。

【0443】

いくつかの実施形態では、治療剤は、1 nM より大きい IC<sub>50</sub> を有し、例えば、治療剤は、1 ~ 50 nM の IC<sub>50</sub> を有する。

【0444】

いくつかの実施形態では、治療剤は、1 nM より大きい IC<sub>50</sub> を有する。いくつかの実施形態では、治療剤は、1 ~ 50 nM の IC<sub>50</sub> を有する。

【0445】

いくつかの実施形態では、約 1 nM より大きい IC<sub>50</sub> を有する一部の治療剤（例えば、「低効力薬物」）は、当技術分野において認識されているコンジュゲーション技術を使用する際の抗体とのコンジュゲーションに不相当である。理論によって束縛されることを望まないが、そのような治療剤は、コンジュゲートの薬物動態学および生理化学的特性を損なうことなく、当技術分野において認識されている技術を使用して、十分な薬物のコピー（すなわち、8つを超える）をコンジュゲートすることができないため、従来の技術を使用する際のターゲティング抗体 - 薬物コンジュゲートにおける使用に不十分である効力を有する。しかし、本明細書に記載されるコンジュゲーション戦略を使用して、これらの低効力薬物の十分に高いローディングを達成することができ、それによって、望ましい薬物動態学および生理化学的特性を維持しながら、治療剤の高ローディングをもたらすことができる。したがって、本開示はまた、抗体、スクヤフォールド、および少なくとも 8 つの治療剤部分を含む抗体 - 薬物コンジュゲートに関し、ここで、治療剤は、約 1 nM より大きい IC<sub>50</sub> を有する。

【0446】

本開示において使用される小分子治療剤（例えば、本開示のリンカー（複数可）を介してターゲティング部分に連結され得る抗増殖性（細胞傷害性および細胞増殖抑制性）薬剤）としては、細胞傷害性化合物（例えば、広域）、血管新生阻害剤、細胞周期進行阻害剤、PI3K/m-TOR/AKT 経路阻害剤、MAPK シグナル伝達経路阻害剤、キナーゼ

10

20

30

40

50

阻害剤、タンパク質シャペロン阻害剤、HDAC阻害剤、PARP阻害剤、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ(NAMPT)阻害剤、ツブリン、免疫調節化合物、Wnt/ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤、およびRNAポリメラーゼ阻害剤が挙げられる。

【0447】

広域細胞毒としては、DNA結合、挿入、またはアルキル化薬物、微小管安定化および不安定化剤、白金化合物、トポイソメラーゼI阻害剤、およびタンパク質合成阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0448】

例示的なDNA結合、挿入、またはアルキル化薬物としては、CC-1065およびそのアナログ、アントラサイクリン(ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ネモルピシン、およびその誘導体、PNU-159682)、ビスナフタルイミド化合物、例えば、エリナフィド(LU79553)およびそのアナログ、アルキル化剤、例えば、カリケアマイシン、ダクチノマイシン、マイトマイシン、ピロロベンゾジアゼピンなどが挙げられる。例示的なCC-1065アナログとしては、デュオカルマイシンSA、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンD、DU-86、KW-2189、アドゼレシン、ビゼレシン、カルゼレシン、セコ-アドゼレシン、ならびに関連するアナログおよびプロドラッグ形態が挙げられ、これらの例は、米国特許第5,475,092号、同第5,595,499号、同第5,846,545号、同第6,534,660号、同第6,586,618号、同第6,756,397号、および同第7,049,316号に記載されている。ドキシソルピシンおよびそのアナログとしては、米国特許第6,630,579号に記載されるものが挙げられる。カリケアマイシンとしては、例えば、エンジン、例えば、エスペラマイシン、ならびに米国特許第5,714,586号および同第5,739,116号に記載されるものが挙げられる。デュオカルマイシンとしては、米国特許第5,070,092号、同第5,101,038号、同第5,187,186号、同第6,548,530号、同第6,660,742号、および同第7,553,816 B2号、ならびにLi et al., Tet Letts., 50:2932-2935(2009)に記載されるものが挙げられる。

10

20

【0449】

ピロロベンゾジアゼピン(PBD)およびそれらのアナログとしては、Denny, Exp. Opin. Ther. Patents., 10(4):459-474(2000)、およびAntonow and Thurston, Chem Rev., 2815-2864(2010)に記載されるものが挙げられる。

30

【0450】

例示的な微小管安定化および不安定化剤としては、タキサン化合物、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、テセタキセル、およびカバジタキセル；マイタンシノイド、アウリスタチン、およびそれらのアナログ、ピンカアルカロイド誘導体、エポチロン、ならびにクリプトフィシンが挙げられる。

【0451】

例示的なマイタンシノイドまたはマイタンシノイドアナログとしては、マイタンシノールおよびマイタンシノールアナログ、マイタンシンまたはDM-1およびDM-4、ならびに米国特許第5,208,020号、同第5,416,064号、同第6,333,410号、同第6,441,163号、同第6,716,821号、同第RE39,151号、および同第7,276,497号に記載されるものが挙げられる。いくつかの実施形態では、細胞傷害剤は、マイタンシノイド、抗チューブリン剤の別の群(ImmunoGen, Inc., Chari et al., 1992, Cancer Res. 52:127-131も参照のこと)、マイタンシノイド、またはマイタンシノイドアナログである。好適なマイタンシノイドの例としては、マイタンシノールおよびマイタンシノールアナログが挙げられる。好適なマイタンシノイドは、米国特許第4,424,219号、同

40

50

第 4 , 2 5 6 , 7 4 6 号、同第 4 , 2 9 4 , 7 5 7 号、同第 4 , 3 0 7 , 0 1 6 号、同第 4 , 3 1 3 , 9 4 6 号、同第 4 , 3 1 5 , 9 2 9 号、同第 4 , 3 3 1 , 5 9 8 号、同第 4 , 3 6 1 , 6 5 0 号、同第 4 , 3 6 2 , 6 6 3 号、同第 4 , 3 6 4 , 8 6 6 号、同第 4 , 4 5 0 , 2 5 4 号、同第 4 , 3 2 2 , 3 4 8 号、同第 4 , 3 7 1 , 5 3 3 号、同第 6 , 3 3 3 , 4 1 0 号、同第 5 , 4 7 5 , 0 9 2 号、同第 5 , 5 8 5 , 4 9 9 号、および同第 5 , 8 4 6 , 5 4 5 号に開示されている。

【 0 4 5 2 】

例示的なアウリスタチンとしては、アウリスタチン E (ドラスタチン - 10 の誘導体としても既知)、アウリスタチン E B (A E B)、アウリスタチン E F P (A E F P)、モノメチルアウリスタチン E (M M A E)、モノメチルアウリスタチン F (M M A F)、アウリスタチン F、アウリスタチン F フェニレンジアミン (A F P)、アウリスタチン F ヒドロキシルプロピルアミド (A F - H P A)、モノメチルアウリスタチン F ヒドロキシルプロピルアミド (M M A F - H P A)、およびドラスタチンが挙げられる。好適なアウリスタチンはまた、米国公開第 2 0 0 3 / 0 0 8 3 2 6 3 号、同第 2 0 1 1 / 0 0 2 0 3 4 3 号、および同第 2 0 1 1 / 0 0 7 0 2 4 8 号、P C T 出願公開第 W O 0 9 / 1 1 7 5 3 1 号、同第 W O 2 0 0 5 / 0 8 1 7 1 1 号、同第 W O 0 4 / 0 1 0 9 5 7 号、同第 W O 0 2 / 0 8 8 1 7 2 号、および同第 W O 0 1 / 2 4 7 6 3 号、ならびに米国特許第 7 , 4 9 8 , 2 9 8 号、同第 6 , 8 8 4 , 8 6 9 号、同第 6 , 3 2 3 , 3 1 5 号、同第 6 , 2 3 9 , 1 0 4 号、同第 6 , 1 2 4 , 4 3 1 号、同第 6 , 0 3 4 , 0 6 5 号、同第 5 , 7 8 0 , 5 8 8 号、同第 5 , 7 6 7 , 2 3 7 号、同第 5 , 6 6 5 , 8 6 0 号、同第 5 , 6 6 3 , 1 4 9 号、同第 5 , 6 3 5 , 4 8 3 号、同第 5 , 5 9 9 , 9 0 2 号、同第 5 , 5 5 4 , 7 2 5 号、同第 5 , 5 3 0 , 0 9 7 号、同第 5 , 5 2 1 , 2 8 4 号、同第 5 , 5 0 4 , 1 9 1 号、同第 5 , 4 1 0 , 0 2 4 号、同第 5 , 1 3 8 , 0 3 6 号、同第 5 , 0 7 6 , 9 7 3 号、同第 4 , 9 8 6 , 9 8 8 号、同第 4 , 9 7 8 , 7 4 4 号、同第 4 , 8 7 9 , 2 7 8 号、同第 4 , 8 1 6 , 4 4 4 号、および同第 4 , 4 8 6 , 4 1 4 号にも記載されており、これらの内容は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 4 5 3 】

例示的なピンカルカロイドとしては、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、およびナベルピン (ピノレルピン) が挙げられる。本開示において使用され得る好適なピンカルカロイドはまた、米国公開第 2 0 0 2 / 0 1 0 3 1 3 6 号および同第 2 0 1 0 / 0 3 0 5 1 4 9 号、ならびに米国特許第 7 , 3 0 3 , 7 4 9 B 1 号に開示されており、これらの開示は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 4 5 4 】

例示的なエポチロン化合物としては、エポチロン A、B、C、D、E、および F、ならびにそれらの誘導体が挙げられる。好適なエポチロン化合物およびそれらの誘導体は、例えば、米国特許第 6 , 9 5 6 , 0 3 6 号、同第 6 , 9 8 9 , 4 5 0 号、同第 6 , 1 2 1 , 0 2 9 号、同第 6 , 1 1 7 , 6 5 9 号、同第 6 , 0 9 6 , 7 5 7 号、同第 6 , 0 4 3 , 3 7 2 号、同第 5 , 9 6 9 , 1 4 5 号、および同第 5 , 8 8 6 , 0 2 6 号、ならびに W O 9 7 / 1 9 0 8 6、W O 9 8 / 0 8 8 4 9、W O 9 8 / 2 2 4 6 1、W O 9 8 / 2 5 9 2 9、W O 9 8 / 3 8 1 9 2、W O 9 9 / 0 1 1 2 4、W O 9 9 / 0 2 5 1 4、W O 9 9 / 0 3 8 4 8、W O 9 9 / 0 7 6 9 2、W O 9 9 / 2 7 8 9 0、および W O 9 9 / 2 8 3 2 4 に記載されており、これらの内容は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【 0 4 5 5 】

例示的なクリプトフィシン化合物は、米国特許第 6 , 6 8 0 , 3 1 1 号および同第 6 , 7 4 7 , 0 2 1 号に記載されている。

【 0 4 5 6 】

例示的な白金化合物としては、シスプラチン (P L A T I N O L (登録商標))、カルボプラチン (P A R A P L A T I N (登録商標))、オキサリプラチン (E L O X A T I N E (登録商標))、イプロプラチン、オルマプラチン、およびテトラプラチンが挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0457】

さらに他のクラスの化合物またはこれらのもしくは他の細胞傷害性作用様式を有する化合物が選択されてもよく、例えば、マイトマイシンC、マイトマイシンA、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、モルホリノ-ドキシソルビシン、シアノモルホリノ-ドキシソルビシン、アミノプテリン、プレオマイシン、1-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]インドール-5-オール、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)ポリアミドおよびその二量体が挙げられる。他の好適な細胞傷害剤としては、例えば、ピューロマイシン、トポテカン、リゾキシシン、エキノマイシン、コンブレタスタチン、ネトロプシン、エストラムスチン、クリプトフィシン、セマドチン、ジスコデルモリド、エロイテロピン、およびミトキサントロンが挙げられる。

10

## 【0458】

例示的なトポイソメラーゼI阻害剤としては、カンプトテシン、カンプトテシン誘導体、カンプトテシンアナログ、および非天然カンプトテシン、例えば、CPT-11(イリノテカン)、SN-38、GI-147211C、トポテカン、9-アミノカンプトテシン、7-ヒドロキシメチルカンプトテシン、7-アミノメチルカンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、(20S)-カンプトテシン、ルビテカン、ギマテカン、カレニテシン、シラテカン、ルルトテカン、イクザテカン、ジフロモテカン、ペロテカン、ルルトテカン、およびS39625が挙げられる。本開示において使用され得る他のカンプトテシン化合物としては、例えば、J. Med. Chem., 29:2358-2363(1986)、J. Med. Chem., 23:554(1980)、J. Med. Chem., 30:1774(1987)に記載されるものが挙げられる。

20

## 【0459】

血管新生阻害剤としては、MetAP2阻害剤、VEGF阻害剤、PIGF阻害剤、VEGFR阻害剤、PDGFR阻害剤、MetAP2阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なVEGFRおよびPDGFR阻害剤としては、ソラフェニブ(Nexavar)、スニチニブ(Sutent)、およびバタラニブが挙げられる。例示的なMetAP2阻害剤としては、フマギルアミンを含む、フマギリンコア構造を含む任意の化合物を意味する、フマギロールアナログが挙げられ、これは、Rodeschini et al., J. Org. Chem., 69, 357-373, 2004、およびLiu, et al., Science 282, 1324-1327, 1998に記載されるように、タンパク質からNH<sub>2</sub>-末端メチオニンを除去するMetAP-2の能力を阻害する。「フマギロールアナログ」の非限定的な例は、J. Org. Chem., 69, 357, 2004、J. Org. Chem., 70, 6870, 2005、欧州特許出願第0354787号、J. Med. Chem., 49, 5645, 2006、Bioorg. Med. Chem., 11, 5051, 2003、Bioorg. Med. Chem., 14, 91, 2004、Tet. Lett. 40, 4797, 1999、WO99/61432、米国特許第6,603,812号、同第5,789,405号、同第5,767,293号、同第6,566,541号、および同第6,207,704号に開示されている。

30

## 【0460】

例示的な細胞周期進行阻害剤としては、CDK阻害剤、例えば、BMS-387032およびPD0332991; Rho-キナーゼ阻害剤、例えば、GSK429286; チェックポイントキナーゼ阻害剤、例えば、AZD7762; オーロラキナーゼ阻害剤、例えば、AZD1152、MLN8054、およびMLN8237; PLK阻害剤、例えば、BI2536、BI6727(ボラセルチブ)、GSK461364、ON-01910(エスチボン(Estybon)); ならびにKSP阻害剤、例えば、SB743921、SB715992(イスピネシブ)、MK-0731、AZD8477、AZ3146、およびARRY-520が挙げられる。

40

## 【0461】

例示的なPI3K/m-TOR/AKTシグナル伝達経路阻害剤としては、ホスホイノシ

50

チド3キナーゼ (PI3K) 阻害剤、GSK-3 阻害剤、ATM 阻害剤、DNA-PK 阻害剤、および PDK-1 阻害剤が挙げられる。

【0462】

例示的な PI3 キナーゼ阻害剤は、米国特許第 6,608,053 号に開示されており、BEZ235、BGT226、BKM120、CAL101、CAL263、デメトキシピリジン、GDC-0941、GSK615、IC87114、LY294002、Palomid 529、ペリホシン、PI-103、PF-04691502、PX-866、SAR245408、SAR245409、SF1126、ウォルトマンニン、XL147、および XL765 を含む。

【0463】

例示的な AKT 阻害剤としては、AT7867 が挙げられるが、これに限定されない。

【0464】

例示的な MAPK シグナル伝達経路阻害剤としては、MEK、Ras、JNK、B-Raf、および p38 MAPK 阻害剤が挙げられる。

【0465】

例示的な MEK 阻害剤は、米国特許第 7,517,994 号に開示されており、GDC-0973、GSK1120212、MSC1936369B、AS703026、RO5126766 および RO4987655、PD0325901、AZD6244、AZD8330、ならびに GDC-0973 を含む。

【0466】

例示的な B-Raf 阻害剤としては、CDC-0879、PLX-4032、および SB590885 が挙げられる。

【0467】

例示的な B-p38 MAPK 阻害剤としては、BIRB 796、LY2228820、および SB202190 が挙げられる。

【0468】

受容体チロシンキナーゼ (RTK) は、癌細胞の無制限増殖および血管新生を刺激するシグナル伝達経路に関連付けられることが多い細胞表面受容体である。過剰発現するか、または受容体の構成的活性化を導く変異を有する、多くの RTK が同定されており、これらとしては、VEGFR、EGFR、FGFR、PDGFR、EphR、および RET 受容体ファミリー受容体が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な特定の RTK 標的

【0469】

ErbB2 受容体 (EGFR ファミリー) の例示的な阻害剤としては、AEE788 (NVN-788)、BIBW2992、(アファチニブ)、ラパチニブ、エルロチニブ (Tarceva)、およびゲフィチニブ (Iressa) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0470】

2 つ以上のシグナル伝達経路を標的とする例示的な RTK 阻害剤 (多標的キナーゼ阻害剤) としては、FGFR、FLT-3、VEGFR-PDGFR、および Bcr-Abl 受容体を標的とする AP24534 (ボナチニブ); FLT-3 および VEGFR-PDGFR 受容体を標的とする ABT-869 (リニファニブ); VEGFR-PDGFR、Flt-1、および VEGF 受容体を標的とする AZD2171; VEGFR-PDGFR、FGFR、Flt-3、および c-Kit 受容体を標的とする CHR-258 (ドピチニブ); VEGFR、PDGFR、KIT、FLT-3、および CSF-1R を標的とする スニチニブ (Sunitinib); VEGFR、PDGFR、ならびに Raf/Mek/Erk 経路中の細胞内セリン/トレオニンキナーゼを標的とする ソラフェニブ (Nexavar) および バタラニブ が挙げられる。

【0471】

例示的な タンパク質シャペロン阻害剤としては、HSP90 阻害剤が挙げられる。例示的

10

20

30

40

50

なHSP90阻害剤としては、17AAG誘導体、BIIB021、BIIB028、SNX-5422、NVP-AUY-922、およびKW-2478が挙げられる。

【0472】

例示的なHDAC阻害剤としては、ベリノスタット(PXD101)、CUDC-101、ドロキシノスタット、ITF2357(ギビノスタット、ガビノスタット)、JNJ-26481585、LAQ824(NVP-LAQ824、ダシノスタット)、LBH-589(パノビノスタット)、MC1568、MGCD0103(モセチノスタット)、MS-275(エンチノスタット)、PCI-24781、ピロキサミド(NSC 696085)、SB939、トリコスタチンA、およびポリノスタット(SAHA)が挙げられる。

10

【0473】

例示的なPARP阻害剤としては、イニパリブ(BSI 201)、オラパリブ(AZD-2281)、ABT-888(ベリパリブ)、AG014699、CEP 9722、MK 4827、KU-0059436(AZD2281)、LT-673、3-アミノベンズアミド、A-966492、およびAZD2461が挙げられる。

【0474】

例示的なNAMPT阻害剤としては、FK866(APO866)およびCHS828、GPP78、GMX1778(CHS828)、STF-118804、STF-31、CB 300919、CB 30865、GNE-617、IS001、TP201565、Namp1-IN-1、P7C3、MPC-9528、CB30865、MPI0479883、ならびに(E)-N-(5-((4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)ペンチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミドが挙げられる。

20

【0475】

例示的なWnt/ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤としては、ビスモデギブ(RG3616/GDC-0449)、シクロパミン(11-デオキソジェルピン)(ヘッジホッグ経路阻害剤)、およびXAV-939(Wnt経路阻害剤)が挙げられる。

【0476】

例示的なRNAポリメラーゼ阻害剤としては、アマトキシンが挙げられる。例示的なアマトキシンとしては、-アマニチン、-アマニチン、-アマニチン、-アマニチン、アマヌリン、アマヌリン酸、アマニンアミド、アマニン、およびプロアマヌリンが挙げられる。

30

【0477】

例示的なタンパク質合成阻害剤としては、トリコテセン化合物が挙げられる。

【0478】

いくつかの実施形態では、薬物は、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、非天然カンプトテシン化合物)、ピンカアルカロイド、キナーゼ阻害剤(例えば、PI3キナーゼ阻害剤(GDC-0941およびPI-103))、MEK阻害剤、KSP阻害剤、RNAポリメラーゼ阻害剤、タンパク質合成阻害剤、PARP阻害剤、NAMPT阻害剤、ツブリシン、免疫調節化合物、ドセタキセル、パクリタキセル、ドキシソルピシン、デュオカルマイシン、アウリスタチン、ドラスタチン、カリケアマイシン、トポテカン、SN38、カンプトテシン、イクザテカン、ネモルピシンおよびその誘導体、PNU-159682、CC1065、エリナフィド、トリコテセン、ピロロベンゾジアゼピン、マイタンシノイド、DNA結合薬または白金化合物、ならびにそれらのアナログである。特定の実施形態では、薬物は、SN-38の誘導体、カンプトテシン、トポテカン、イクザテカン、カリケアマイシン、ネモルピシン、PNU-159682、アントラサイクリン、マイタンシノイド、タキサン、トリコテセン、CC1065、エリナフィド、ピンデシン、ピンブラスチン、PI-103、AZD 8330、ドラスタチン、アウリスタチンE、アウリスタチンF、デュオカルマイシン化合物、イスピネシブ、ピロロベンゾジアゼピン、ARRY-520、ならびにそれらの立体異性体、アイソスター、およびアナログである。

40

50

## 【 0 4 7 9 】

いくつかの実施形態では、薬物は、( a ) アウリスタチン化合物、( b ) カリケアマイシン化合物、( c ) デュオカルマイシン化合物、( d ) S N 3 8、( e ) ピロロベンゾジアゼピン、( f ) ピンカ化合物、( g ) ツブリシン化合物、( h ) 非天然カンプトテシン化合物、( i ) マイタンシノイド化合物、( j ) D N A 結合薬、( k ) キナーゼ阻害剤、( l ) M E K 阻害剤、( m ) K S P 阻害剤、( n ) トポイソメラーゼ阻害剤、( o ) D N A アルキル化薬、( p ) R N A ポリメラーゼ、( q ) P A R P 阻害剤、( r ) N A M P T 阻害剤、( s ) トポイソメラーゼ阻害剤、( t ) タンパク質合成阻害剤、( u ) D N A 結合薬、( v ) D N A 挿入薬、または( w ) 免疫調節化合物の誘導体である。

## 【 0 4 8 0 】

いくつかの実施形態では、薬物は、アウリスタチン化合物の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、カリケアマイシン化合物の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、デュオカルマイシン化合物の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、S N 3 8 の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、ピロロベンゾジアゼピンの誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、ピンカ化合物の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、ツブリシン化合物の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、非天然カンプトテシン化合物の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、マイタンシノイド化合物の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、D N A 結合薬の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、キナーゼ阻害剤の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、M E K 阻害剤の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、K S P 阻害剤の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、トポイソメラーゼ阻害剤の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、D N A アルキル化薬の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、R N A ポリメラーゼの誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、P A R P 阻害剤の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、N A M P T 阻害剤の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、トポイソメラーゼ阻害剤の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、タンパク質合成阻害剤の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、D N A 結合薬の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、D N A 挿入薬の誘導体である。いくつかの実施形態では、薬物は、免疫調節化合物の誘導体である。

## 【 0 4 8 1 】

いくつかの実施形態では、本開示において使用される薬物は、例えば、P I 3 キナーゼ阻害剤およびM E K 阻害剤；広域細胞傷害性化合物および白金化合物；P A R P 阻害剤、N A M P T 阻害剤、および白金化合物；広域細胞傷害性化合物およびP A R P 阻害剤などの、2 つ以上の薬物の組み合わせである。

## 【 0 4 8 2 】

さらにいくつかの実施形態では、本開示において使用される薬物は、アウリスタチン F - ヒドロキシプロピルアミド - L - アラニンである。

## 【 0 4 8 3 】

いくつかの実施形態では、ピンカアルカロイドは、式( V 1 ) の化合物であり、

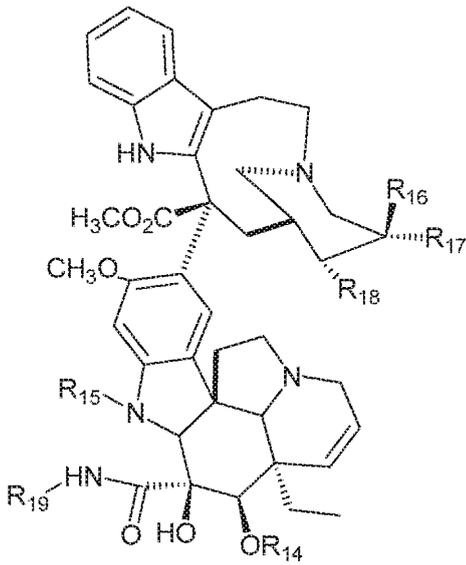
10

20

30

40

50



10

(VI)

式中、

R<sub>14</sub>は、水素、-C(O)-C<sub>1-3</sub>アルキル、または-C(O)-クロロ置換C<sub>1-3</sub>アルキルであり、

20

R<sub>15</sub>は、水素、-CH<sub>3</sub>、または-CHOであり、

R<sub>17</sub>およびR<sub>18</sub>が独立して選ばれる場合、R<sub>18</sub>は水素であり、R<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>のいずれかはエチルであり、他方はヒドロキシルであり、

R<sub>17</sub>およびR<sub>18</sub>が、それらが結合されている炭素と一緒にオキシラン環を形成する場合、R<sub>16</sub>はエチルであり、

R<sub>19</sub>は、-H、OH、アミノ基、C<sub>1-8</sub>アルキルアミノ、または-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub>であり、

R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>の各々は独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、ヒドロキシル化C<sub>6-10</sub>アリール、ポリヒドロキシル化C<sub>6-10</sub>アリール、5~12員ヘテロ環、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、ヒドロキシル化C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

30

R<sub>22</sub>は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-C(H)(R<sub>23</sub>)-N(H)(R<sub>23</sub>)、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(OCH<sub>2</sub>-C(H<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(H)(R<sub>23</sub>))、または-R<sub>82</sub>-(C(O)-CH(X<sup>2</sup>)-NH)<sub>d</sub>-R<sub>77</sub>であり、

各R<sub>23</sub>は独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、-COOH、または-COO-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、

X<sup>2</sup>は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

40

R<sub>77</sub>は水素であるか、またはX<sup>2</sup>およびNR<sub>77</sub>は、窒素含有ヘテロ環式部分を形成し、

R<sub>82</sub>は、-NR<sub>23</sub>または酸素であり、

aは、1~6の整数であり、

cは、0~3の整数であり、

dは、1~3の整数であり、

fは、1~12の整数である。

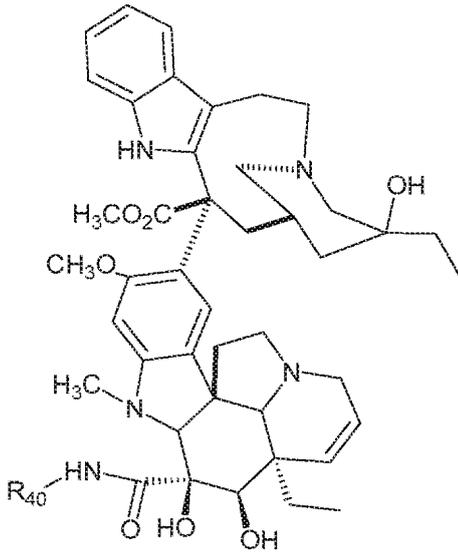
【0484】

ピンカルカロイドのさらなる例は、US 8 5 2 4 2 1 4 B 2 および US 2 0 0 2 / 0 1 0 3 1 3 6 に記載されている。

50

【 0 4 8 5 】

いくつかの実施形態では、式 ( V 1 ) のピンカルカロイドは、式 ( V I 1 ) の化合物であり、



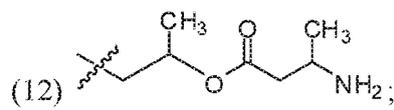
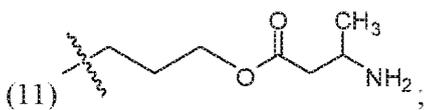
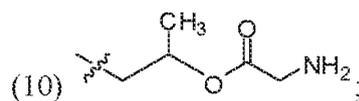
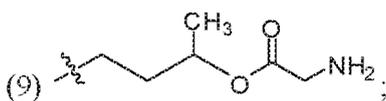
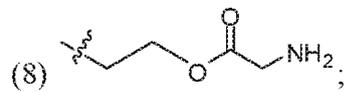
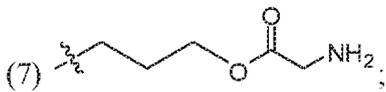
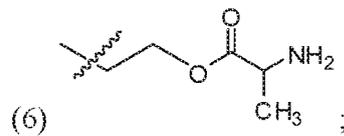
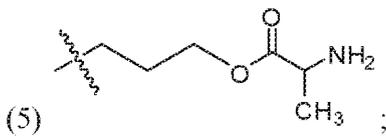
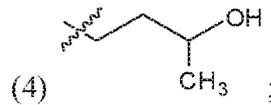
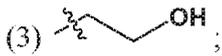
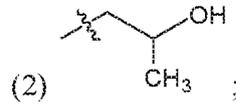
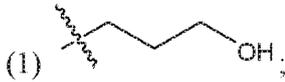
10

(VII)

20

式中、

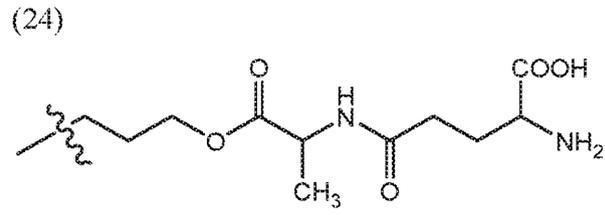
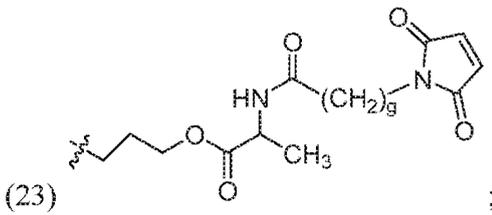
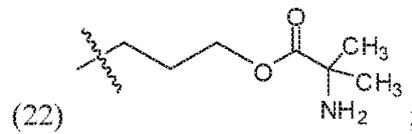
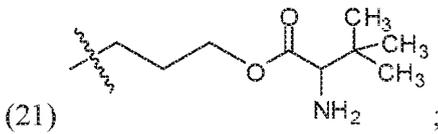
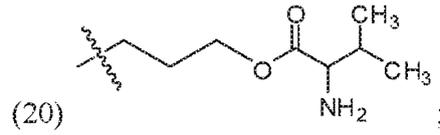
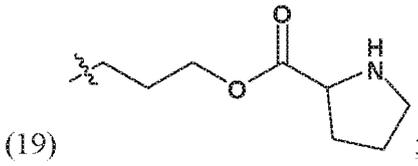
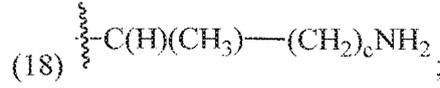
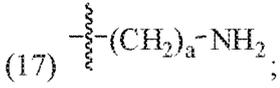
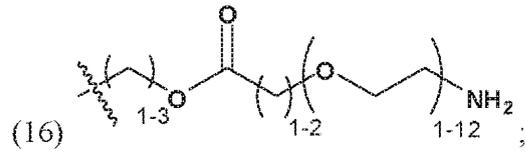
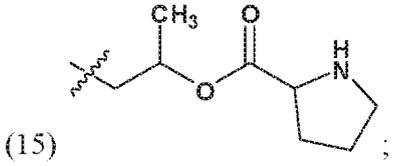
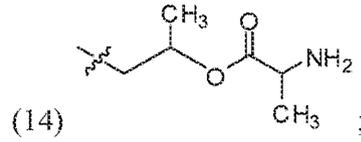
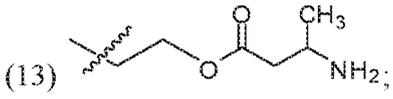
R<sub>40</sub> は、水素、-OH、-NH<sub>2</sub>、または以下の構造のいずれか：



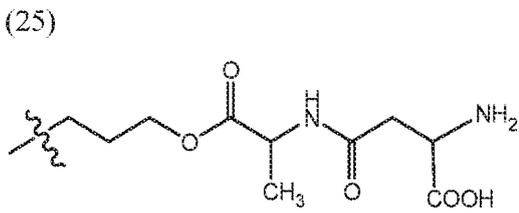
30

40

50



;および



であり、式中、

a は、1 ~ 6 の整数であり、

g は、2 ~ 6 の整数であり、

c は、0 ~ 3 の整数である。

【 0 4 8 6 】

いくつかの実施形態では、式 (VI 1) において、R 4 0 は、

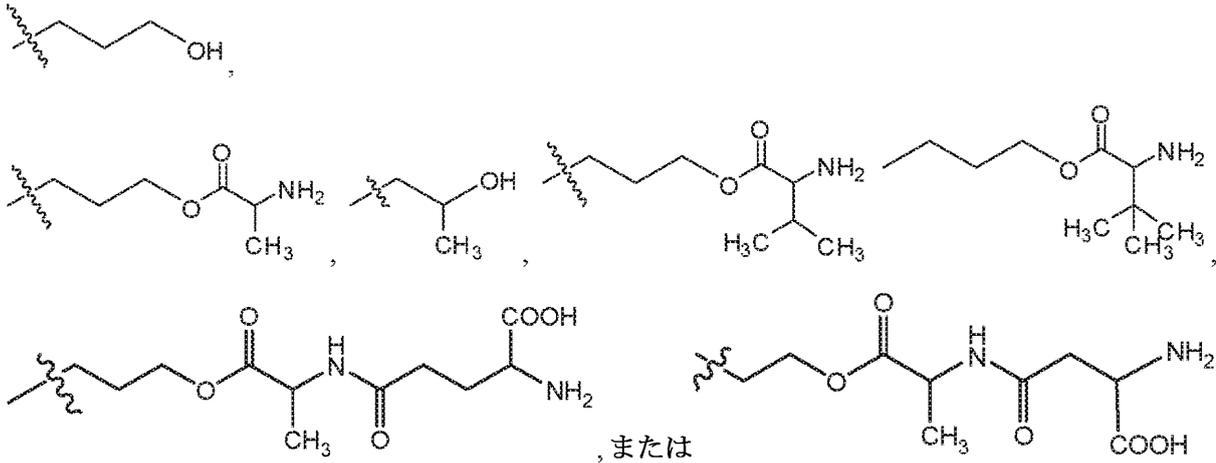
10

20

30

40

50



10

である。

【0487】

いくつかの実施形態では、R40は、

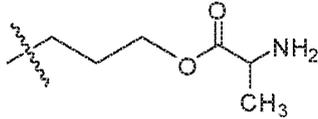


20

である。

【0488】

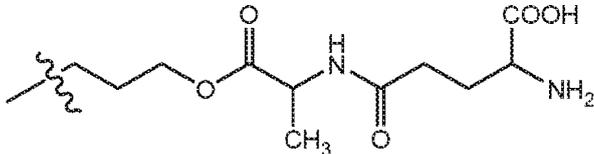
いくつかの実施形態では、R40は、



である。

【0489】

いくつかの実施形態では、R40は、

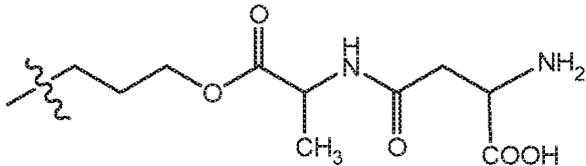


30

である。

【0490】

いくつかの実施形態では、R40は、



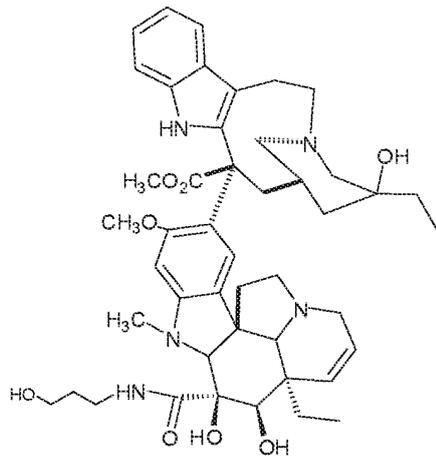
40

ある。

【0491】

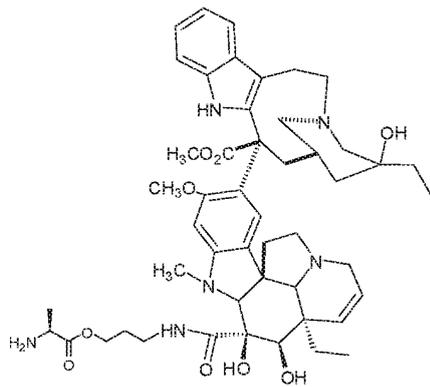
いくつかの実施形態では、式(VI1)の化合物は、式(VIa)、(VIb)、(VIc)、(VId)、(VId)、(VId)、または(VIf)の化合物：

50



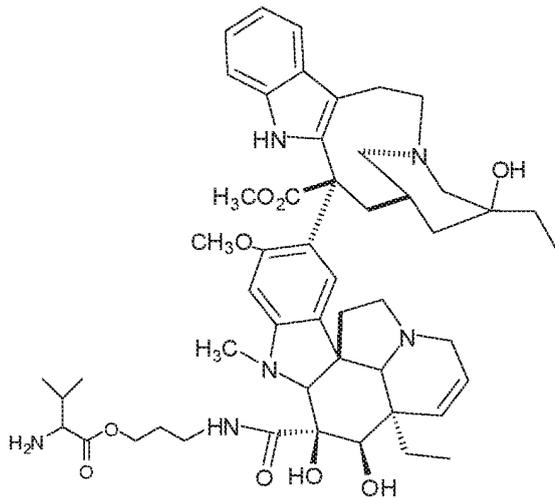
(VIa),

10



(VIb),

20

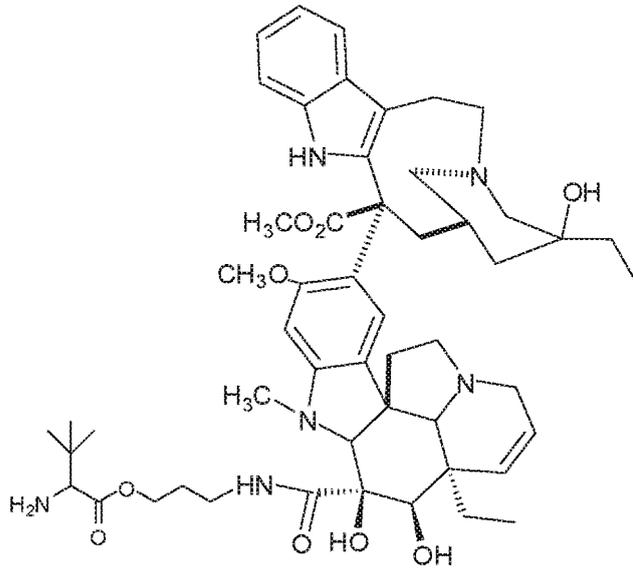


(VIc),

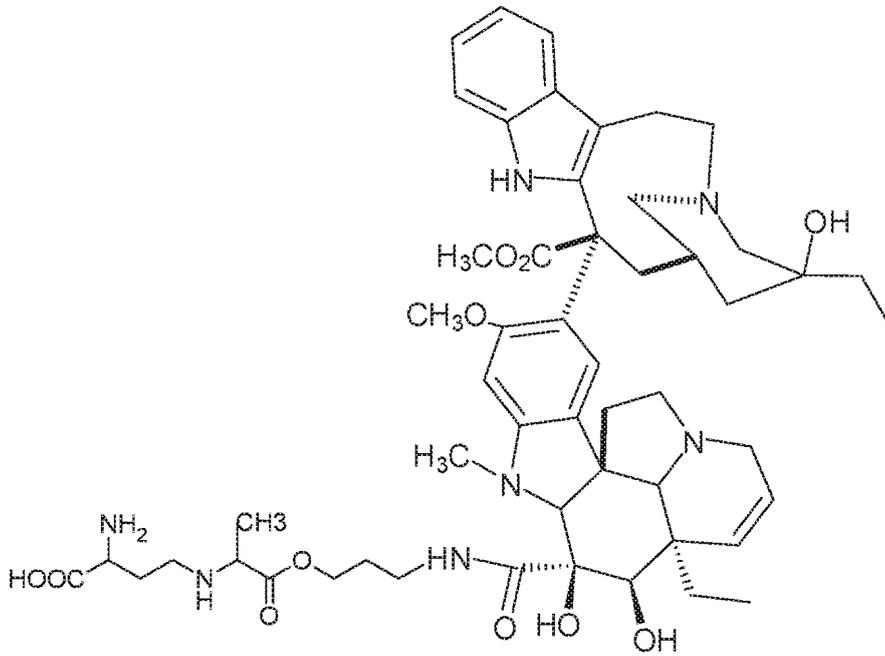
30

40

50



(VIId);



(VIe); または

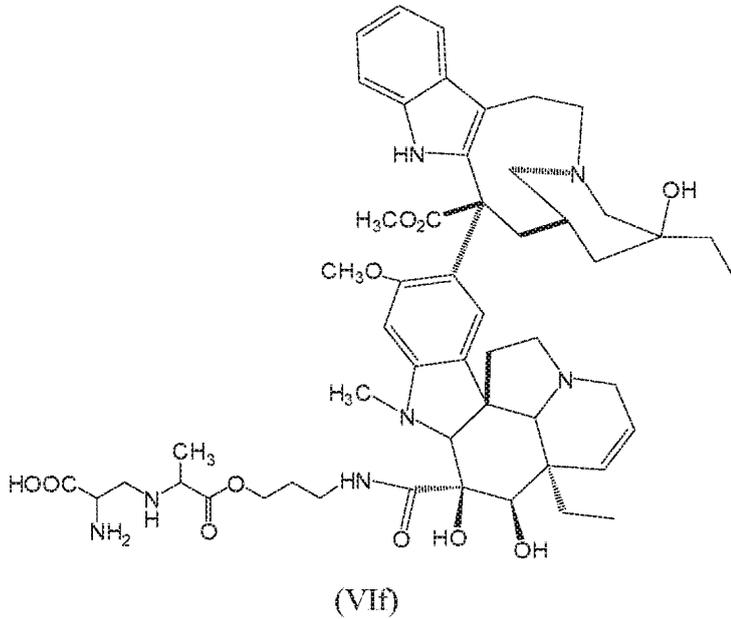
10

20

30

40

50



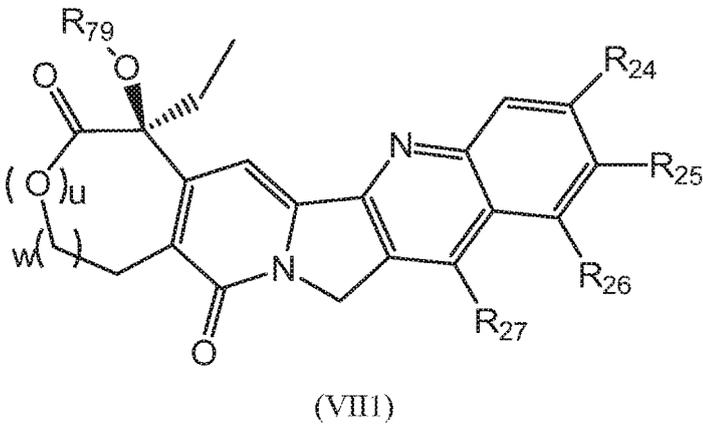
10

である。

【0492】

いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤は、式(VII1)のカンプトテシン化合物であり、

20



30

式中、

R<sub>24</sub>は、-H、-Cl、-F、-OH、もしくはアルキルであるか、またはR<sub>24</sub>およびR<sub>25</sub>は一緒になって、置換されていてもよい5もしくは6員環を形成してもよく、

R<sub>25</sub>は、-H、-F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH=N-O-t-ブチル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-Si((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-t-ブチル、または-O-C(O)-R<sub>29</sub>であり、

40

R<sub>29</sub>は、-NH<sub>2</sub>、-R<sub>28</sub>-C<sub>1</sub>-6アルキル-R<sub>22</sub>、5~12員ヘテロシクロアルキル、R<sub>28</sub>-C<sub>5</sub>-12ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-6アルキル-R<sub>22</sub>、もしくは-R<sub>28</sub>-C<sub>1</sub>-6アルキル-C<sub>6</sub>-12アリール-C<sub>1</sub>-6アルキル-R<sub>22</sub>であるか、またはR<sub>29</sub>は、本明細書に定義されるようなR<sub>47</sub>であり、

R<sub>26</sub>は、-H、-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、またはNO<sub>2</sub>であり、

R<sub>27</sub>は、-H、エチル、N-メチルピペリジン、シクロアルキル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、または-N-4-メチルシクロヘキシルアミンであり、

R<sub>79</sub>は、-Hまたは-C(O)-R<sub>28</sub>-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub>であり、

R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>の各々は独立して、-H、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-10アリール、

50

ヒドロキシ化 C<sub>6</sub> - 10 アリール、ポリヒドロキシ化 C<sub>6</sub> - 10 アリール、5 ~ 12 員ヘテロ環、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、ヒドロキシ化 C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、ポリヒドロキシ化 C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>22</sub> は、- OH、- NH<sub>2</sub>、- COOH、- R<sub>82</sub> - C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub> - C(H)(R<sub>23</sub>) - N(H)(R<sub>23</sub>)、- R<sub>82</sub> - C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub> - (OCH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub> - N(H)(R<sub>23</sub>)、または - R<sub>82</sub> - (C(O) - CH(X<sup>2</sup>) - NH)<sub>d</sub> - R<sub>77</sub> であり、

各 R<sub>23</sub> は独立して、- H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、- COOH、または - COO - C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり、

X<sup>2</sup> は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub> は - H であるか、または X<sup>2</sup> および NR<sub>77</sub> は、窒素含有環状化合物を形成し、

R<sub>82</sub> は、- NR<sub>23</sub> または酸素であり、

あるいは R<sub>26</sub> および R<sub>27</sub> は、それらが結合する 2 つの炭素原子、およびこれらの 2 つの炭素原子を連結する第 3 の炭素原子と一緒にする場合、置換されていてもよい 6 員環を形成し、

R<sub>28</sub> は、存在しない、NR<sub>23</sub>、または酸素であり、

a は、1 ~ 6 の整数であり、

c は、0 ~ 3 の整数であり、

d は、1 ~ 3 の整数であり、

f は、1 ~ 12 の整数であり、

u は、整数 0 または 1 であり、

w は、整数 0 または 1 であり、

ただし、式 (VII 1) の化合物は、R<sub>29</sub> および R<sub>79</sub> のうちの少なくとも 1 つを含有しなければならないことを条件とする。

【0493】

いくつかの実施形態では、式 (VII 1) のカンプトテシン化合物は、式 (VII I 1)、(VII I a)、もしくは (VII I b)、または式 (XXV) もしくは (XXV a) の化合物であり、

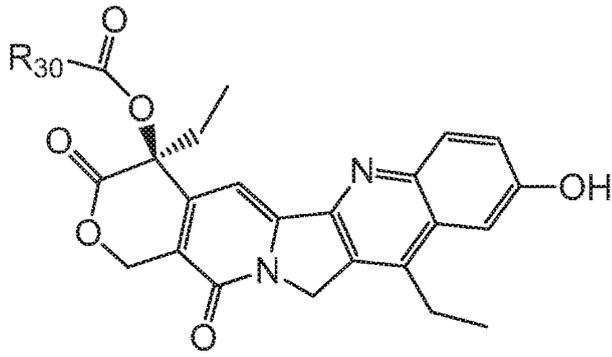
10

20

30

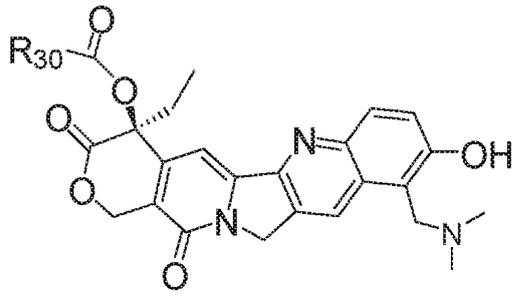
40

50



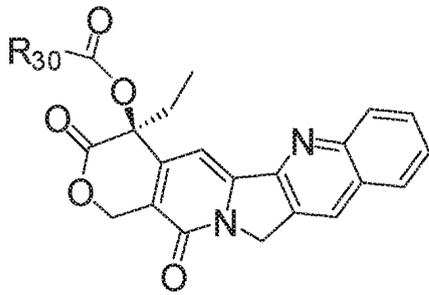
(VIII1)

10



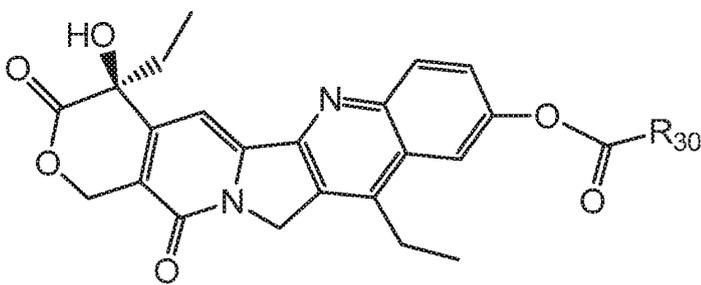
(VIIIa)

20



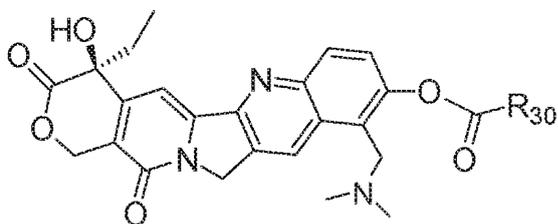
(VIIIb)

30



(XXV)

40



(XXVa)

50

または

式中、

R<sub>30</sub>は、-NH<sub>2</sub>、-R<sub>28</sub>-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub>、-R<sub>28</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>22</sub>、5~12員ヘテロシクロアルキル、R<sub>28</sub>-C<sub>5-12</sub>ヘテロシクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>22</sub>、または-R<sub>28</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>6-12</sub>アリール-C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>22</sub>であり、

R<sub>28</sub>は、存在しない、NR<sub>23</sub>、または酸素であり、

R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>の各々は独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、ヒドロキシル化C<sub>6-10</sub>アリール、ポリヒドロキシル化C<sub>6-10</sub>アリール、5~12員ヘテロ環、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、ヒドロキシル化C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり

10

R<sub>22</sub>は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-COOH、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-C(H)(R<sub>23</sub>)-N(H)(R<sub>23</sub>)、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(H)(R<sub>23</sub>)、または-R<sub>82</sub>-(C(O)-CH(X<sup>2</sup>)-NR<sub>23</sub>)<sub>d</sub>-R<sub>77</sub>であり、

各R<sub>23</sub>は独立して、-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、-COOH、または-COO-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、

X<sup>2</sup>は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub>は-Hであるか、またはX<sup>2</sup>およびNR<sub>77</sub>は、窒素含有環状化合物を形成し、

R<sub>82</sub>は、-NR<sub>23</sub>または酸素であり、

20

aは、1~6の整数であり、

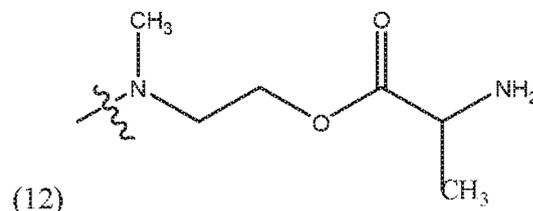
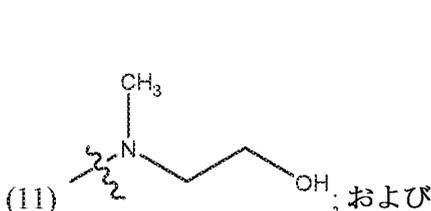
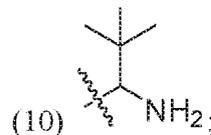
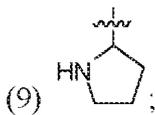
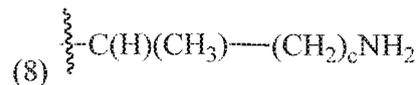
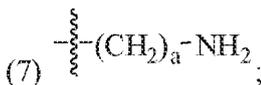
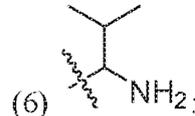
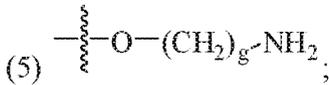
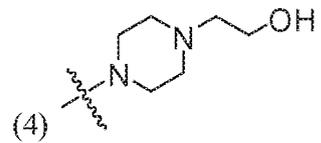
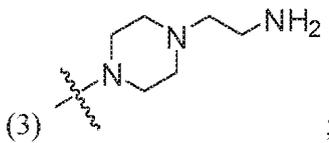
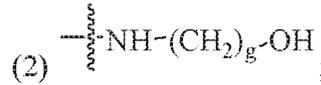
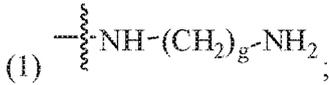
cは、0~3の整数であり、

dは、1~3の整数であり、

fは、1~12の整数である。

【0494】

いくつかの実施形態では、R<sub>30</sub>は、以下の構造のいずれか1つであり、



30

40

50

式中、

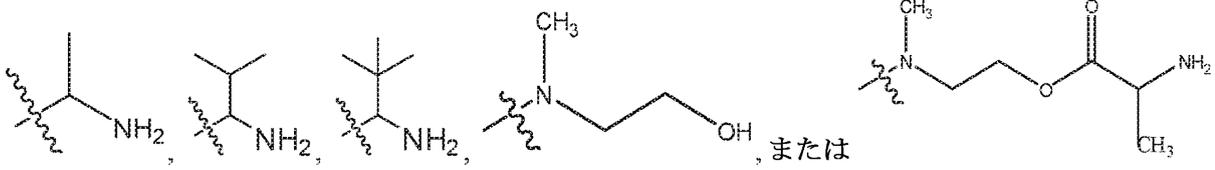
a は、1 ~ 6 の整数であり、

c は、0 ~ 3 の整数であり、

g は、2 ~ 6 の整数である。

【0495】

いくつかの実施形態では、式(VII1)において、R<sub>30</sub>は、



10

である。

【0496】

いくつかの実施形態では、式(VII1)の化合物は、式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VII d)、(VII e)、(VII f)、(VII g)、(VII h)、(VII i)、または(VII j)の化合物：

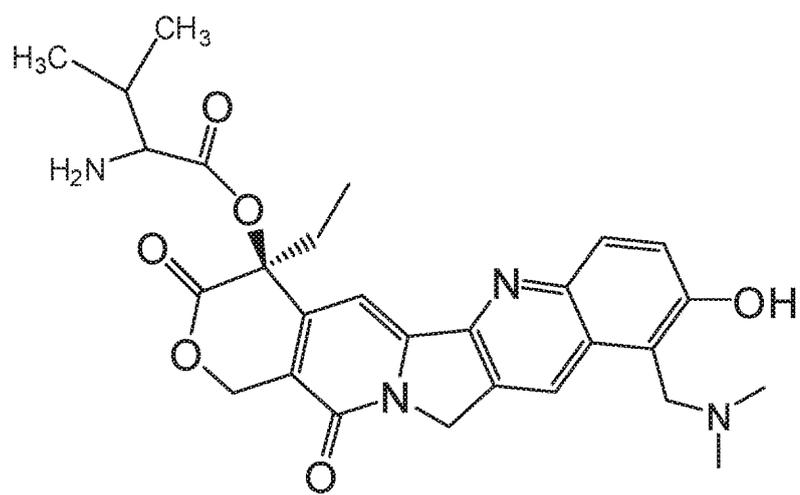
20

30

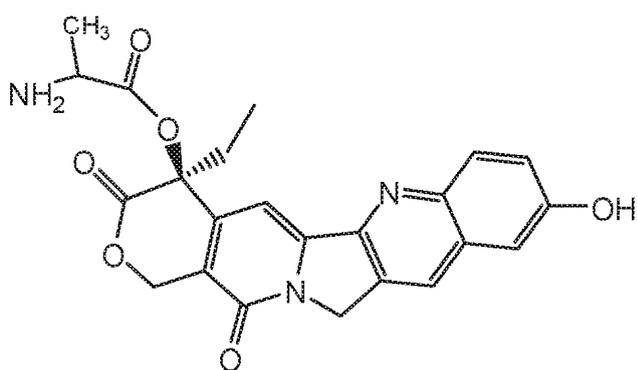
40

50

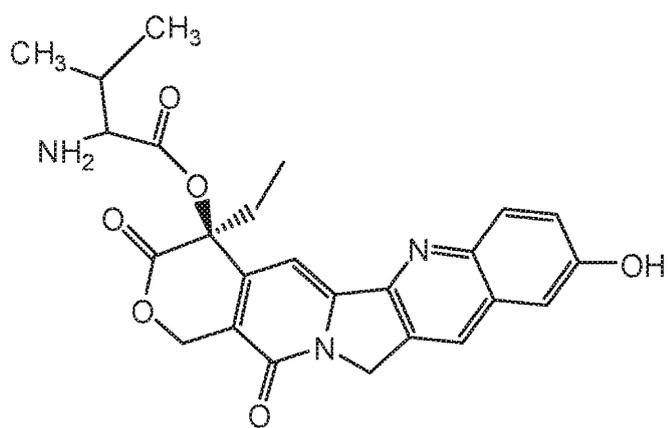




(VIIId)



(VIIe),



(VIIIf),

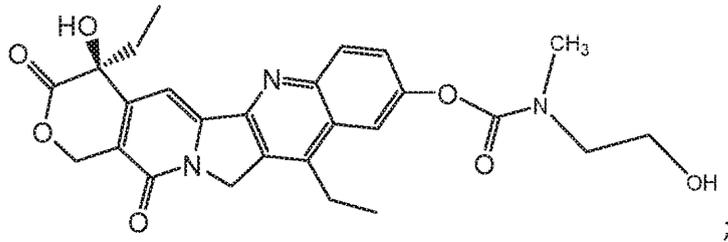
10

20

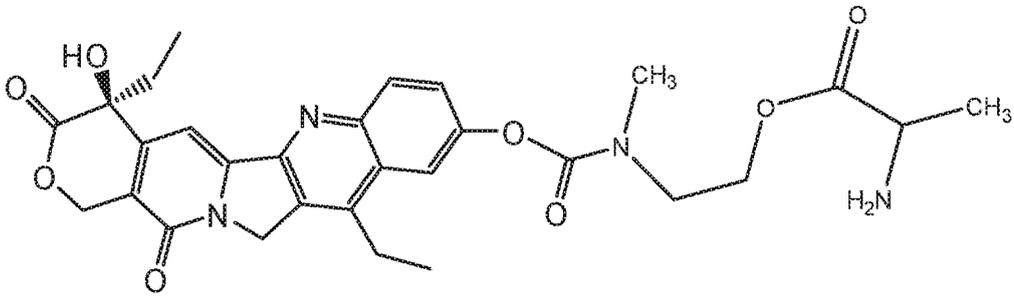
30

40

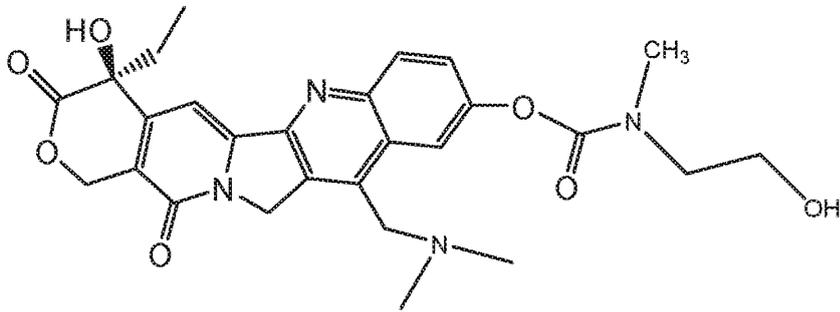
50



(VIIg),

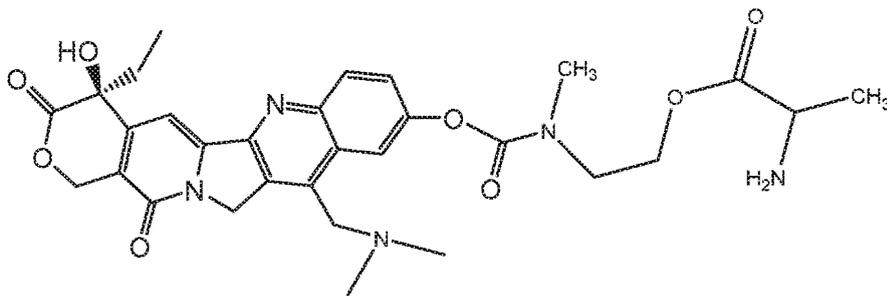


(VIIh),



(VIIi)

;または



(VIIj)

である。

【 0 4 9 7 】

いくつかの実施形態では、PI3キナーゼ阻害剤は、式(I X 1)の化合物であり、

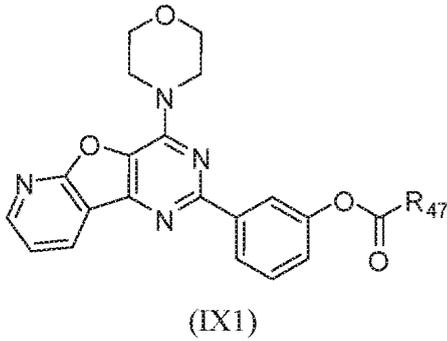
10

20

30

40

50



10

式中、

R<sub>47</sub>は、アミノ基、-R<sub>9</sub>-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>10</sub>、-R<sub>9</sub>-C<sub>5-12</sub>ヘテロシクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>10</sub>、5~12員ヘテロシクロアルキル、または-R<sub>9</sub>-C<sub>6-10</sub>アリールであり、

R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>の各々は独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、ヒドロキシル化C<sub>6-10</sub>アリール、ポリヒドロキシル化C<sub>6-10</sub>アリール、5~12員ヘテロ環、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、ヒドロキシル化C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>10</sub>は、-OH、-NHR<sub>83</sub>、-N-(R<sub>83</sub>)R<sub>11</sub>、-COOH、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-C(H)(R<sub>23</sub>)-N(H)(R<sub>23</sub>)、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(H)(R<sub>23</sub>)、-R<sub>82</sub>-(C(O)-CH(X<sup>2</sup>)-NH)<sub>d</sub>-R<sub>77</sub>、または-R<sub>82</sub>-C(O)-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>82</sub>-R<sub>83</sub>であり、

20

各R<sub>23</sub>は独立して、-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、-COOH、または-COO-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、

X<sup>2</sup>は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub>は-Hであるか、またはX<sup>2</sup>およびNR<sub>77</sub>は、窒素含有環状化合物を形成し、

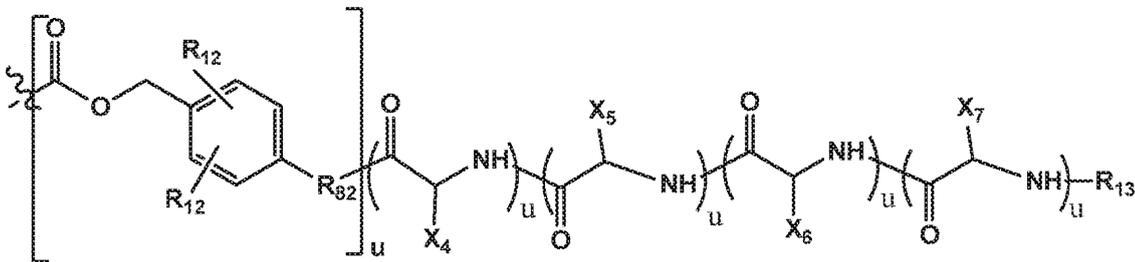
R<sub>82</sub>は、-NR<sub>23</sub>または酸素であり、

R<sub>9</sub>は、存在しない、N-(R<sub>83</sub>)、または酸素であり、

30

R<sub>83</sub>は、-HまたはCH<sub>3</sub>であり、

R<sub>11</sub>は、



40

であり、

各R<sub>12</sub>は独立して、水素、クロリド、-CH<sub>3</sub>、または-OCH<sub>3</sub>であり、

R<sub>13</sub>は、-Hまたは-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-NH<sub>2</sub>であり、

R<sub>82</sub>は、-NR<sub>23</sub>または酸素であり、

X<sub>4</sub>は、リジン、アルギニン、シトルリン、アラニン、またはグリシンの側鎖であり、

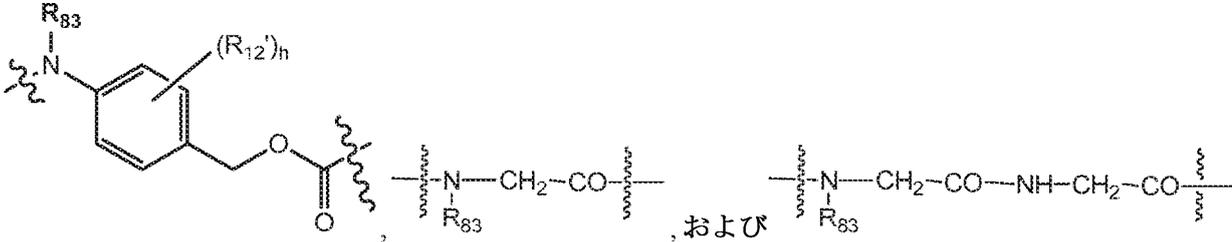
X<sub>5</sub>は、フェニルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、またはトリプトファンの側鎖であり、

X<sub>6</sub>およびX<sub>7</sub>の各々は独立して、グリシン、アラニン、セリン、バリン、またはプロリンの側鎖であり、

50

a は、1 ~ 6 の整数であり、  
 c は、0 ~ 3 の整数であり、  
 d は、1 ~ 3 の整数であり、  
 f は、1 ~ 12 の整数であり、  
 各 u は独立して、整数 0 または 1 であり、  
 あるいは R<sub>11</sub> は、- Y<sub>u</sub> - W<sub>q</sub> - R<sub>88</sub> であり、  
 式中、

Y は、以下の構造のいずれか 1 つであり、



10

これらの各々において、Y の末端 N R<sub>83</sub> 基は、R<sub>88</sub> の近位にあり、

R<sub>83</sub> は、- H または C H<sub>3</sub> であり、

各 W は、アミノ酸ユニットであり、

各 R<sub>12</sub> は独立して、ハロゲン、- C<sub>1</sub> - 8 アルキル、- O - C<sub>1</sub> - 8 アルキル、ニト  
 ロ、またはシアノであり、

20

R<sub>88</sub> は、- H または - C ( O ) - ( C H<sub>2</sub> )<sub>ff</sub> - ( N H - C ( O ) )<sub>aa</sub> - E - ( C  
 H<sub>2</sub> )<sub>bb</sub> - R<sub>85</sub> であり、

R<sub>85</sub> は、N H<sub>2</sub> または O H であり、

E は、- C H<sub>2</sub> - または - C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O - であり、

u は、整数 0 または 1 であり、

q は、0 ~ 12 の整数であり、

aa は、整数 0 または 1 であり、

bb は、整数 0 または 2 であり、

ff は、0 ~ 10 の整数であり、

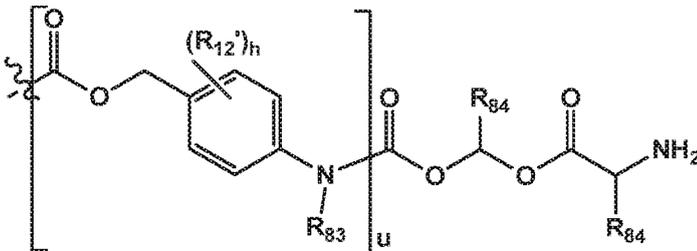
30

h は、0 ~ 4 の整数であり、

j は、0 ~ 12 の整数であり、

E が - C H<sub>2</sub> - である場合、bb は 0 であり、j は、0 ~ 10 の整数であり、E が - C H  
 2 C H<sub>2</sub> - O - である場合、bb は 2 であり、j は、1 ~ 12 の整数であり、

あるいは R<sub>11</sub> は、



40

であり、

式中、

R<sub>83</sub> は、- H または C H<sub>3</sub> であり、

R<sub>84</sub> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたは C<sub>6</sub> - 10 アリールであり、

各 R<sub>12</sub> は独立して、ハロゲン、- C<sub>1</sub> - 8 アルキル、- O - C<sub>1</sub> - 8 アルキル、ニト  
 ロ、またはシアノであり、

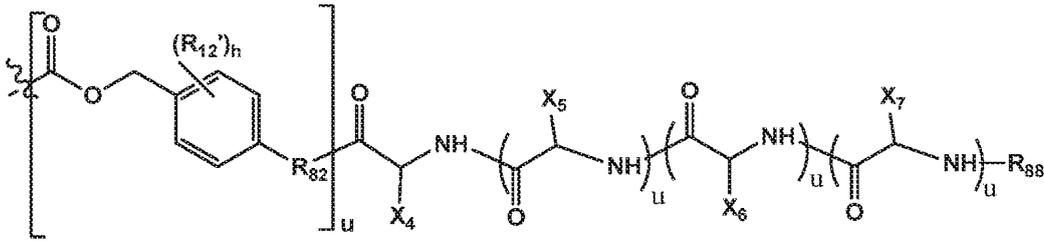
h は、0 ~ 4 の整数であり、

50

u は、整数 0 または 1 である。

【 0 4 9 8 】

いくつかの実施形態では、R<sub>11</sub> は、



10

であり、

式中、

各 R<sub>12</sub>' は独立して、クロリド、-CH<sub>3</sub>、または -OCH<sub>3</sub> であり、

R<sub>88</sub> は、-H または -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>ff</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>j</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> であり、

R<sub>82</sub> は、-NR<sub>23</sub> または酸素であり、

X<sub>4</sub> は、リジン、アルギニン、シトルリン、アラニン、またはグリシンの側鎖であり、

X<sub>5</sub> は、フェニルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、またはトリプトファンの側鎖であり、

20

X<sub>6</sub> および X<sub>7</sub> の各々は独立して、グリシン、アラニン、セリン、バリン、またはプロリンの側鎖であり、

ff は、1 ~ 3 の整数であり、

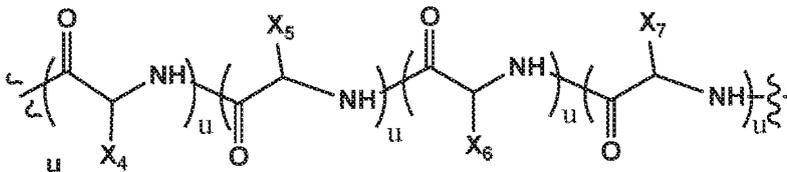
j は、1 ~ 12 の整数であり、

h は、0 ~ 4 の整数であり、

各 u は独立して、整数 0 または 1 である。

【 0 4 9 9 】

いくつかの実施形態では、



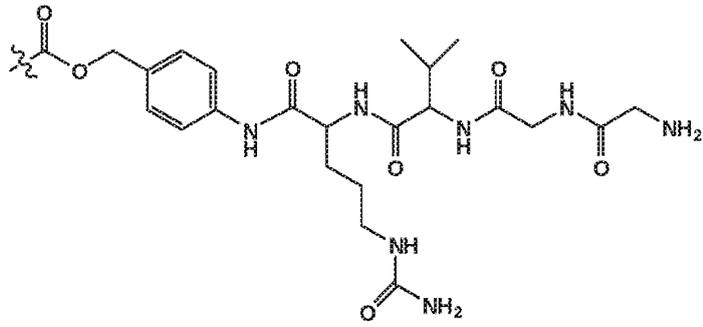
30

は、シトルリン - バリン ; リジン - フェニルアラニン ; シトルリン - フェニルアラニン ; シトルリン - ロイシン ; シトルリン - バリン - グリシン - グリシン ; グリシン - フェニルアラニン - グリシン - グリシン ; バリン ; プロリン ; ロイシン ; またはイソロイシンである。

【 0 5 0 0 】

いくつかの実施形態では、R<sub>11</sub> は、以下の構造 :

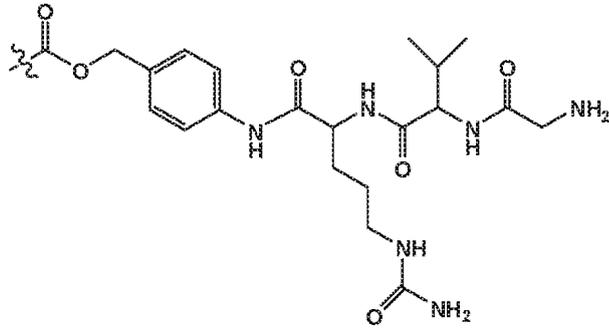
40



(1)

;

10



(2)

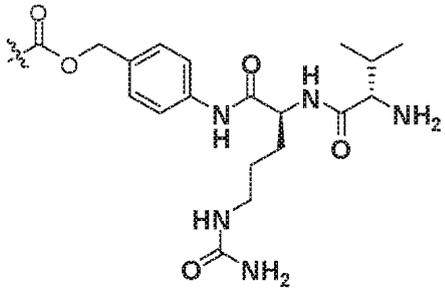
;

20

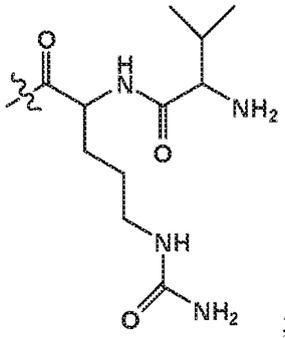
30

40

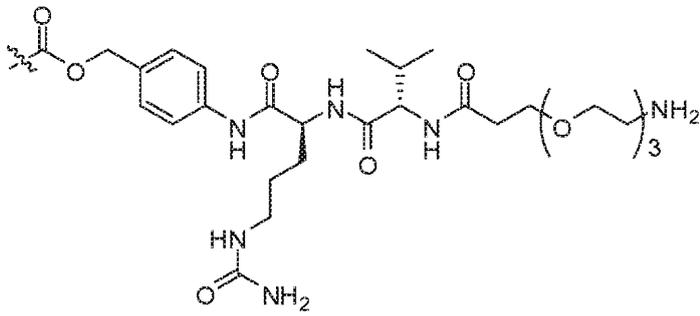
50



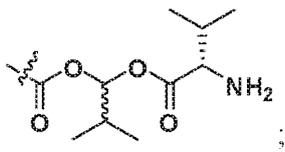
10



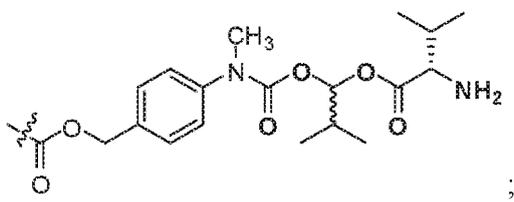
20



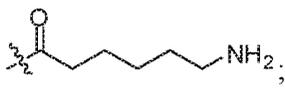
30

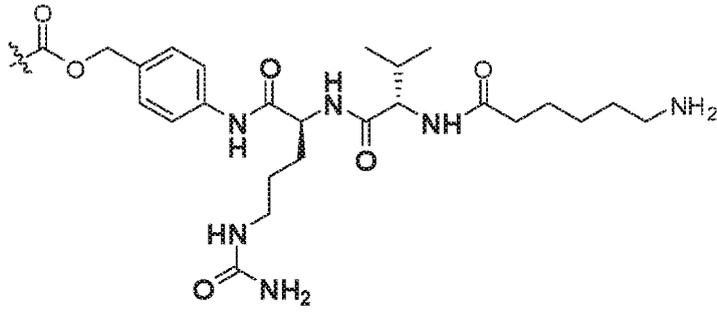


40

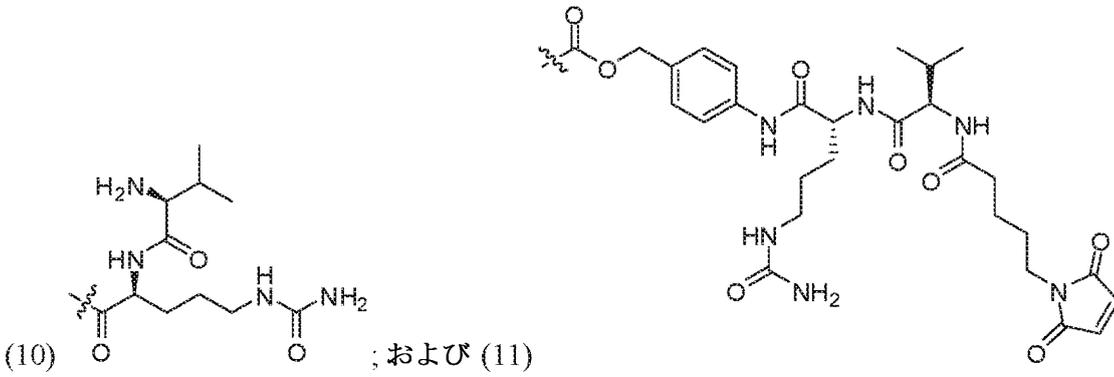


50





10

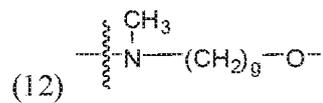
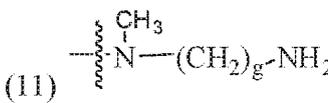
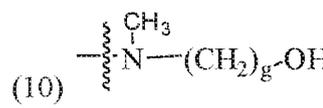
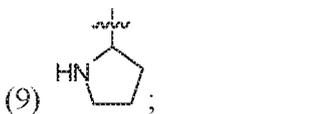
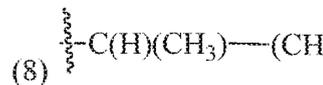
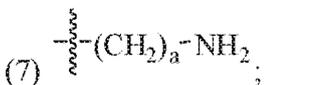
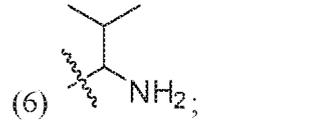
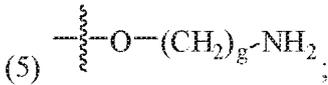
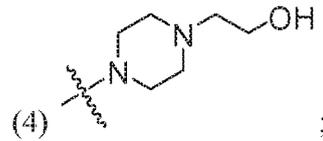
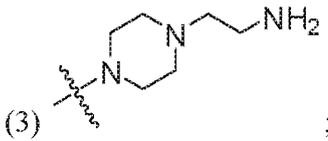
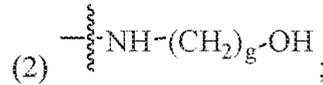
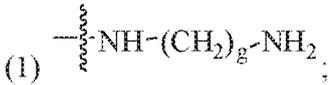


20

のいずれか 1 つである。

【 0 5 0 1 】

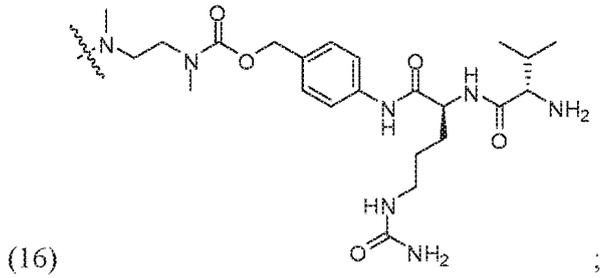
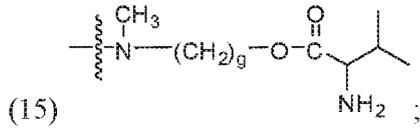
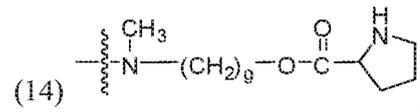
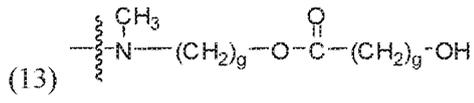
いくつかの実施形態では、R<sub>47</sub> は、以下の構造：



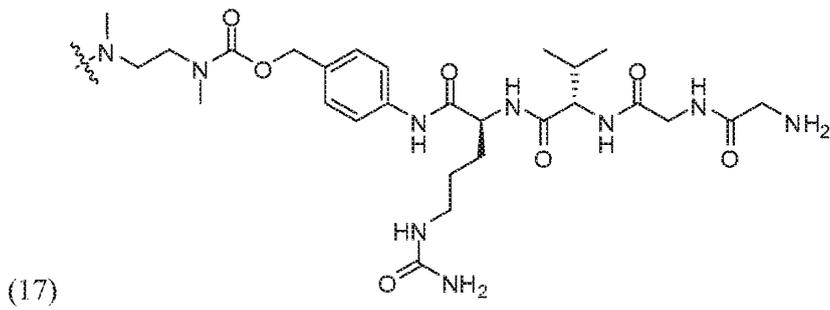
30

40

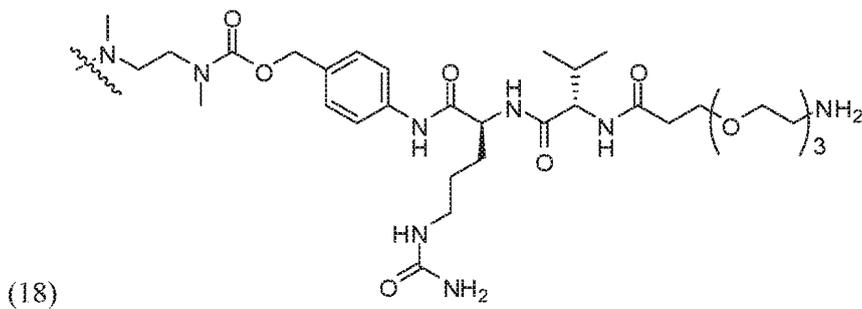
50



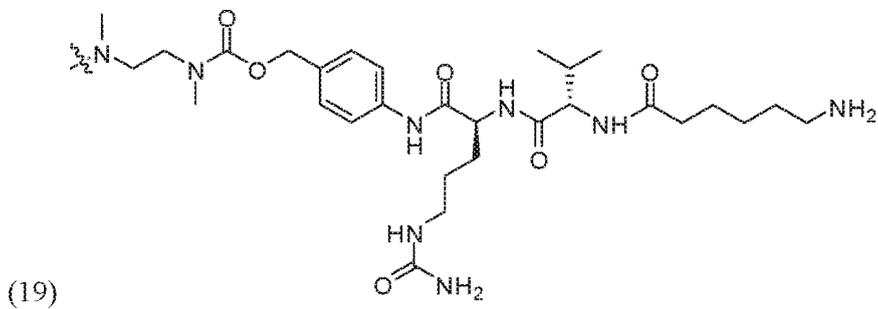
10



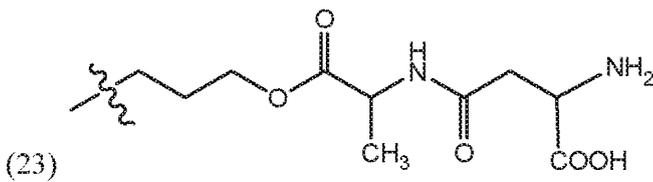
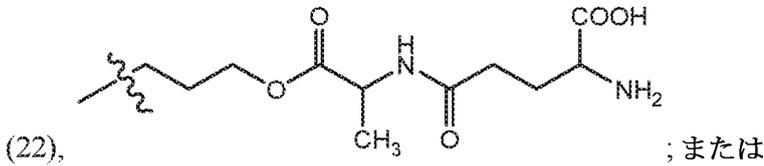
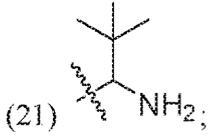
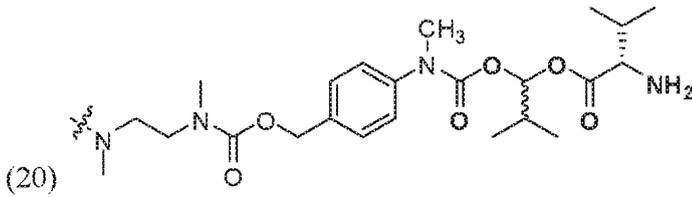
20



30



40



のいずれか1つであり、

式中、

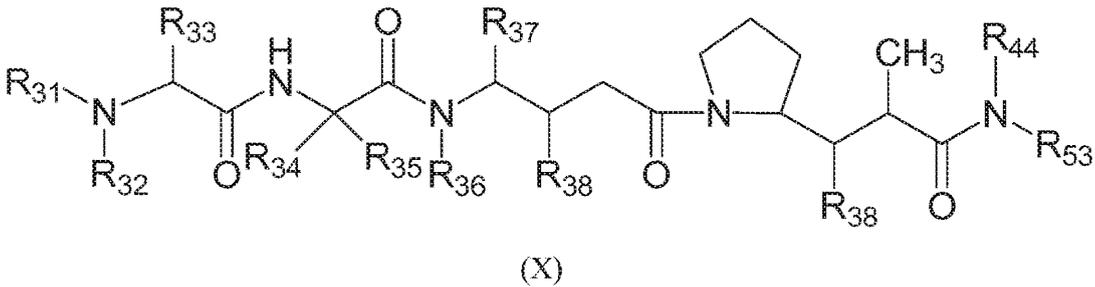
a は、1 ~ 6 の整数であり、

c は、0 ~ 3 の整数であり、

g は、2 ~ 6 の整数である。

【0502】

いくつかの実施形態では、アウリスタチンは、式(X)の化合物であり、



式中、

R<sub>31</sub> および R<sub>32</sub> の各々は独立して、-H または C<sub>1</sub>-8 アルキルであり、R<sub>31</sub> および R<sub>32</sub> のうちの多くとも1つは、-H であり、

R<sub>33</sub> は、-H、C<sub>1</sub>-8 アルキル、C<sub>3</sub>-8 炭素環、C<sub>6</sub>-10 アリール、C<sub>1</sub>-8 アルキル-C<sub>6</sub>-10 アリール、X<sup>1</sup>-(C<sub>3</sub>-8 炭素環)、C<sub>3</sub>-8 ヘテロ環、または X<sup>1</sup>-(C<sub>3</sub>-8 ヘテロ環) であり、

R<sub>34</sub> は、-H、C<sub>1</sub>-8 アルキル、C<sub>3</sub>-8 炭素環、C<sub>6</sub>-10 アリール、X<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>-10 アリール、X<sup>1</sup>-(C<sub>3</sub>-8 炭素環)、C<sub>3</sub>-8 ヘテロ環、または X<sup>1</sup>-(C<sub>3</sub>-8 ヘテロ環) であり、

R<sub>35</sub> は、-H または メチル であり、

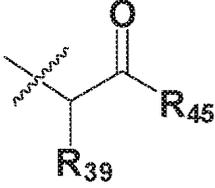
あるいは R<sub>34</sub> および R<sub>35</sub> は、それらが結合する炭素原子と一緒に、式-(C<sub>5</sub>R<sub>5</sub>R<sub>4</sub>)<sub>b</sub>-を有する炭素環式環を形成し、式中、R<sub>55</sub> および R<sub>41</sub> の各々は独立して、-H または C<sub>1</sub>-8 アルキル であり、b は、3 ~ 7 の整数 であり、

R<sub>36</sub> は、-H または C<sub>1</sub>-8 アルキル であり、

R<sub>37</sub>は、-H、C<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>3</sub>-8炭素環、C<sub>6</sub>-10アリール、-X<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>-10アリール、-X<sup>1</sup>-(C<sub>3</sub>-8炭素環)、C<sub>3</sub>-8ヘテロ環、または-X<sup>1</sup>-(C<sub>3</sub>-8ヘテロ環)であり、

各R<sub>38</sub>は独立して、-H、OH、C<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>3</sub>-8炭素環、またはO-(C<sub>1</sub>-8アルキル)であり、

R<sub>53</sub>は、



またはR<sub>54</sub>であり、

R<sub>39</sub>は、-H、C<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>6</sub>-10アリール、-X<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>-10アリール、C<sub>3</sub>-8炭素環、C<sub>3</sub>-8ヘテロ環、-X<sup>1</sup>-C<sub>3</sub>-8ヘテロ環、-C<sub>1</sub>-8アルキレン-NH<sub>2</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>であり、

各X<sup>1</sup>は独立して、C<sub>1</sub>-10アルキレンまたはC<sub>3</sub>-10シクロアルキレンであり、

R<sub>44</sub>は、-HまたはC<sub>1</sub>-8アルキルであり、

R<sub>45</sub>は、X<sup>3</sup>-R<sub>42</sub>またはNH-R<sub>19</sub>であり、

X<sup>3</sup>は、OまたはSであり、

R<sub>19</sub>は、-H、OH、アミノ基、C<sub>1</sub>-8アルキルアミノ、または-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub>であり、

R<sub>42</sub>は、アミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ、または-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub>であり、

R<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>の各々は独立して、-H、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-10アリール、ヒドロキシル化C<sub>6</sub>-10アリール、ポリヒドロキシル化C<sub>6</sub>-10アリール、5~12員ヘテロ環、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル、ヒドロキシル化C<sub>3</sub>-8シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C<sub>3</sub>-8シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>22</sub>は、-OH、-NHR<sub>23</sub>、-COOH、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-C(H)(R<sub>23</sub>)-N(H)(R<sub>23</sub>)、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(H)(R<sub>23</sub>)、または-R<sub>82</sub>-(C(O)-CH(X<sup>2</sup>)-NH)<sub>d</sub>-R<sub>77</sub>であり、

各R<sub>23</sub>は独立して、-H、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-10アリール、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C<sub>1</sub>-6アルキルであり、

X<sup>2</sup>は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub>は-Hであるか、またはX<sup>2</sup>およびNR<sub>77</sub>は、窒素含有環状化合物を形成し、

R<sub>82</sub>は、-NR<sub>23</sub>または酸素であり、

R<sub>54</sub>は、-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-10アリール、-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-8ヘテロ環、または-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-8炭素環であり、

R<sub>56</sub>は独立して、H、OH、C<sub>1</sub>-8アルキル、C<sub>3</sub>-8炭素環、-O-C<sub>1</sub>-8アルキル、-O-C(O)-R<sub>29</sub>、および-O-R<sub>23</sub>-O-C<sub>1</sub>-6アルキル-NH<sub>2</sub>から選択され、

R<sub>29</sub>は、アミノ基、5~12員ヘテロシクロアルキル、-R<sub>28</sub>-C<sub>1</sub>-6アルキル-R<sub>22</sub>、R<sub>28</sub>-C<sub>5</sub>-12ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-6アルキル-R<sub>22</sub>、-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub>、もしくは-R<sub>28</sub>-C<sub>1</sub>-6アルキル-C<sub>6</sub>-12アリール-C<sub>1</sub>-6アルキル-R<sub>22</sub>であるか、またはR<sub>29</sub>は、本明細書に定義されるようなR<sub>47</sub>であり、

R<sub>28</sub>は、存在しない、NR<sub>23</sub>、または酸素であり、

10

20

30

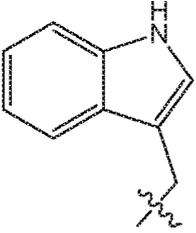
40

50

a は、1 ~ 6 の整数であり、  
 c は、0 ~ 3 の整数であり、  
 d は、1 ~ 3 の整数であり、  
 f は、1 ~ 12 の整数である。

【0503】

いくつかの実施形態では、式(X)のアウリスタチン化合物において、  
 R<sub>39</sub>は、ベンジル、または



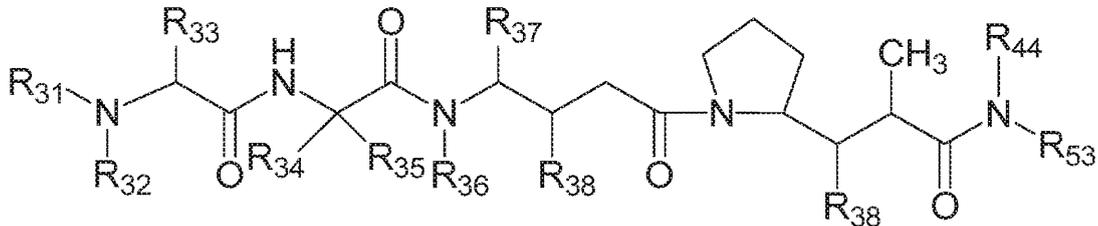
10

であり、

R<sub>44</sub>は、水素である。

【0504】

いくつかの実施形態では、アウリスタチンは、式(Xa)の化合物であり、



(Xa)

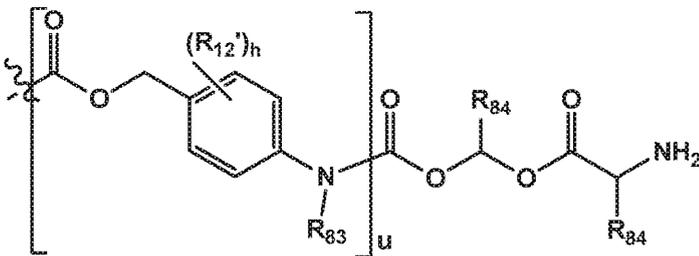
20

式中、

R<sub>33</sub> ~ R<sub>38</sub> および R<sub>44</sub> は、本明細書に定義されるとおりであり、

R<sub>31</sub> および R<sub>32</sub> の一方は、水素または C<sub>1</sub> - 8 アルキルであり、他方は、

30



であり、式中、

R<sub>83</sub> は、-H または CH<sub>3</sub> であり、

40

R<sub>84</sub> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルまたは C<sub>6</sub> - 10 アリールであり、

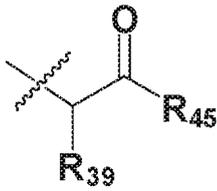
各 R<sub>12</sub> は独立して、ハロゲン、-C<sub>1</sub> - 8 アルキル、-O - C<sub>1</sub> - 8 アルキル、ニトロ、またはシアノであり、

h は、0 ~ 4 の整数であり、

u は、整数 0 または 1 であり、

R<sub>53</sub> は、

50



または R<sub>54</sub> であり、

R<sub>39</sub> は、H、C<sub>1</sub>-8 アルキル、C<sub>6</sub>-10 アリール、-X<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>-10 アリール、C<sub>3</sub>-8 炭素環、C<sub>3</sub>-8 ヘテロ環、-X<sup>1</sup>-C<sub>3</sub>-8 ヘテロ環、-C<sub>1</sub>-8 アルキレン-NH<sub>2</sub>、または (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> であり、

各 X<sup>1</sup> は独立して、C<sub>1</sub>-10 アルキレンまたは C<sub>3</sub>-10 シクロアルキレンであり、

R<sub>45</sub> は、X<sup>3</sup>-R<sub>42</sub> または NH-R<sub>19</sub> であり、

X<sup>3</sup> は、O または S であり、

R<sub>19</sub> は、-H、OH、アミノ基、C<sub>1</sub>-8 アルキルアミノ、または -[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub> であり、

R<sub>42</sub> は、-H、アミノ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ、または -[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub> であり、

R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> の各々は独立して、水素、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>6</sub>-10 アリール、ヒドロキシル化 C<sub>6</sub>-10 アリール、ポリヒドロキシル化 C<sub>6</sub>-10 アリール、5~12 員ヘテロ環、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル、ヒドロキシル化 C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル、ポリヒドロキシル化 C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>22</sub> は、-OH、-NHR<sub>23</sub>、-COOH、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-C(H)(R<sub>23</sub>)-N(H)(R<sub>23</sub>)、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(H)(R<sub>23</sub>)、または -R<sub>82</sub>-(C(O)-CH(X<sup>2</sup>)-NH)<sub>d</sub>-R<sub>77</sub> であり、

各 R<sub>23</sub> は独立して、-H、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>6</sub>-10 アリール、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル、-COOH、または -COO-C<sub>1</sub>-6 アルキルであり、

X<sup>2</sup> は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub> は -H であるか、または X<sup>2</sup> および NR<sub>77</sub> は、窒素含有環状化合物を形成し、

R<sub>82</sub> は、-NR<sub>23</sub> または酸素であり、

R<sub>54</sub> は、-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-10 アリール、-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-8 ヘテロ環、または -C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C(R<sub>56</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-8 炭素環であり、

R<sub>56</sub> は独立して、H、OH、C<sub>1</sub>-8 アルキル、C<sub>3</sub>-8 炭素環、-O-C<sub>1</sub>-8 アルキル、-O-C(O)-R<sub>29</sub>、および -O-R<sub>23</sub>-O-C<sub>1</sub>-6 アルキル-NH<sub>2</sub> から選択され、

R<sub>29</sub> は、アミノ基、5~12 員ヘテロシクロアルキル、-R<sub>28</sub>-C<sub>1</sub>-6 アルキル-R<sub>22</sub>、R<sub>28</sub>-C<sub>5</sub>-12 ヘテロシクロアルキル-C<sub>1</sub>-6 アルキル-R<sub>22</sub>、-[C(R<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)]<sub>a</sub>-R<sub>22</sub>、もしくは -R<sub>28</sub>-C<sub>1</sub>-6 アルキル-C<sub>6</sub>-12 アリール-C<sub>1</sub>-6 アルキル-R<sub>22</sub> であるか、または R<sub>29</sub> は、本明細書に定義されるような R<sub>47</sub> であり、

R<sub>28</sub> は、存在しない、NR<sub>23</sub>、または酸素であり、

a は、1~6 の整数であり、

c は、0~3 の整数であり、

d は、1~3 の整数であり、

f は、1~12 の整数である。

#### 【0505】

いくつかの実施形態では、式 (Xa) のアウリスタチン化合物は、式 (XIa) または式 (XIb) の化合物であり、

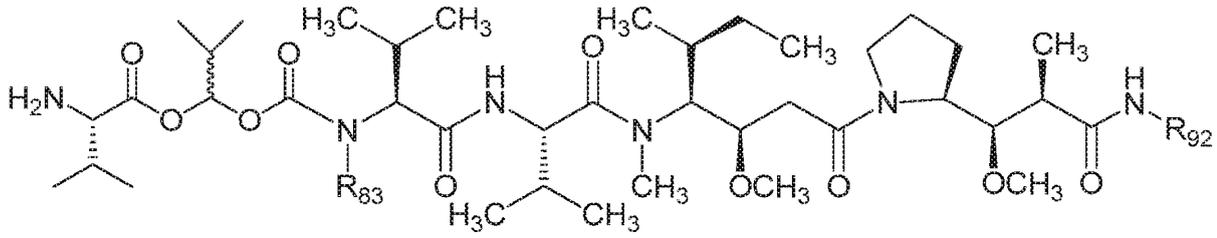
10

20

30

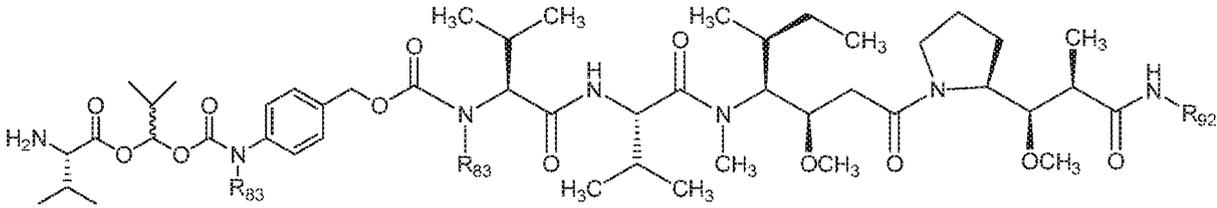
40

50



(XIa) または

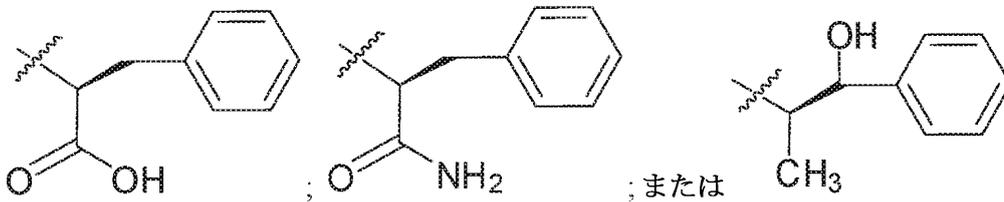
10



(XIb)

20

式中、  
R<sub>92</sub> は、



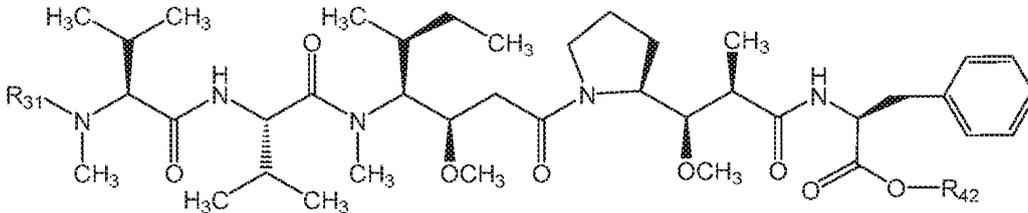
30

であり、  
R<sub>83</sub> は、水素または CH<sub>3</sub> である。

【0506】

いくつかの実施形態では、式 (X) のアウリスタチンは、式 (XI)、式 (XII)、または式 (XIII) の化合物であり、

ここで、式 (XI) の化合物は、

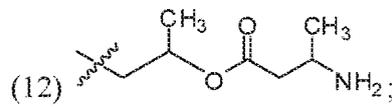
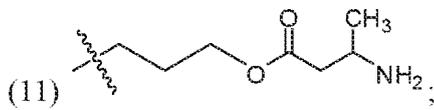
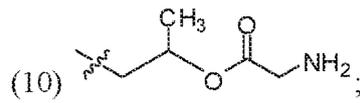
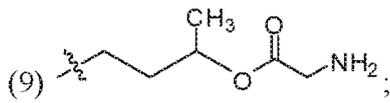
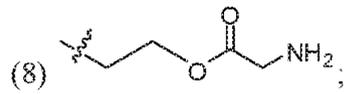
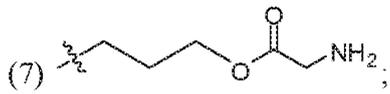
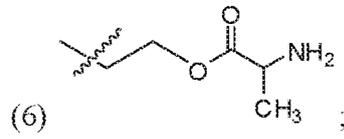
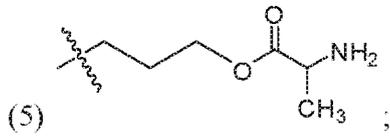
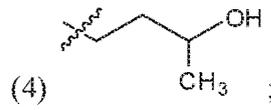
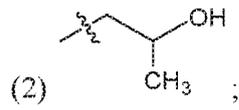
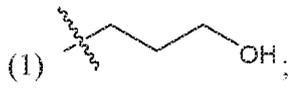


(XI)

40

であり、式中、R<sub>31</sub> は、H または CH<sub>3</sub> であり、R<sub>42</sub> は、-CH<sub>3</sub> または以下の構造

50



10

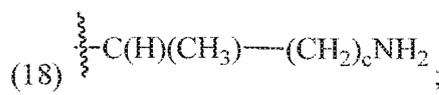
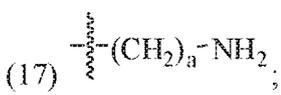
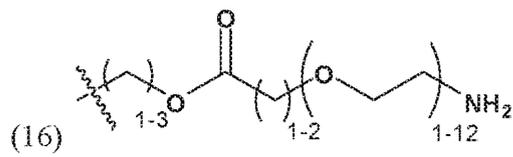
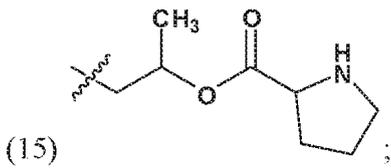
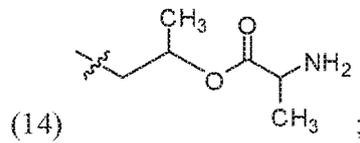
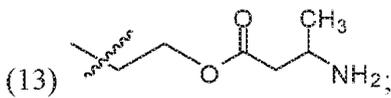
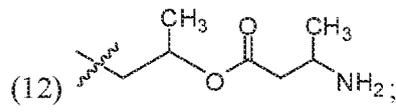
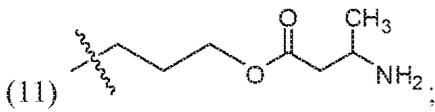
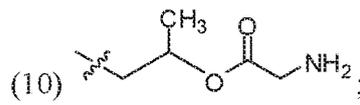
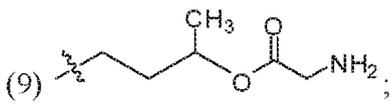
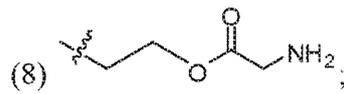
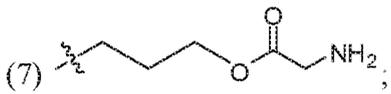
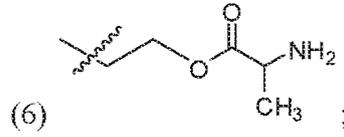
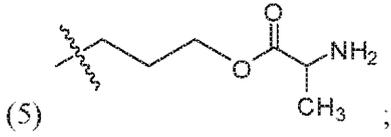
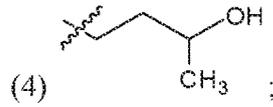
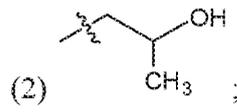
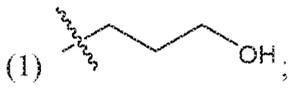
20

30

40

50





10

20

30

40

50



R<sub>22</sub>は、-OH、-NHR<sub>23</sub>、-COOH、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-C(H)(R<sub>23</sub>)-N(H)(R<sub>23</sub>)、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(H)(R<sub>23</sub>)、または-R<sub>82</sub>-(C(O)-CH(X<sup>2</sup>)-NH)<sub>d</sub>-R<sub>77</sub>であり、

各R<sub>23</sub>は独立して、-H、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>6</sub>-10アリール、C<sub>3</sub>-8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C<sub>1</sub>-6アルキルであり、

X<sup>2</sup>は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub>は-Hであるか、またはX<sup>2</sup>およびNR<sub>77</sub>は、窒素含有環状化合物を形成し、

R<sub>82</sub>は、-NR<sub>23</sub>または酸素であり、

R<sub>28</sub>は、存在しない、NR<sub>23</sub>、または酸素であり、

aは、1~6の整数であり、

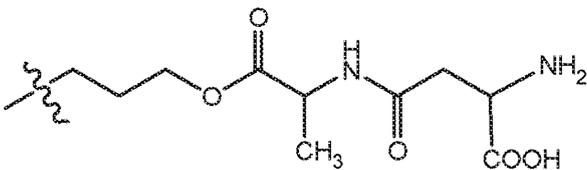
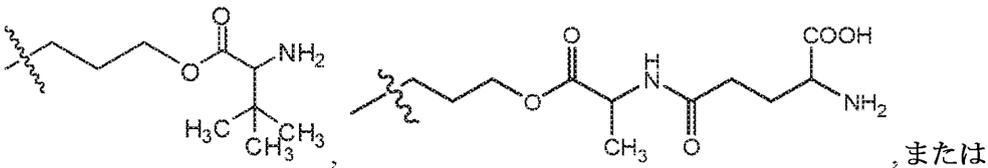
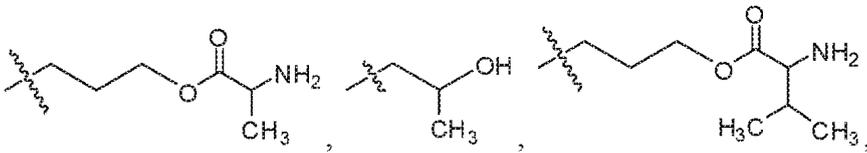
cは、0~3の整数であり、

dは、1~3の整数であり、

fは、1~12の整数である。

【0507】

いくつかの実施形態では、式(XII)において、R<sub>40</sub>は、



である。

【0508】

いくつかの実施形態では、式(XII)の化合物は、式(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIId)、(XIIe)、(XII f)、(XII g)、または(XII h)の化合物：

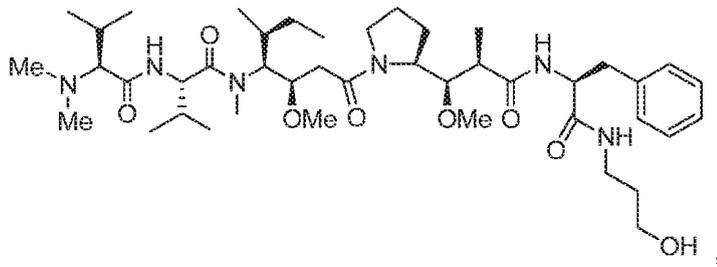
10

20

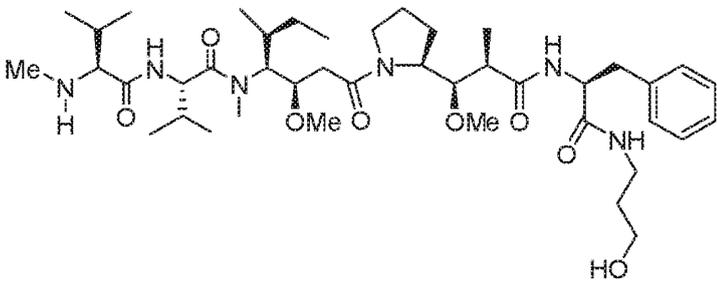
30

40

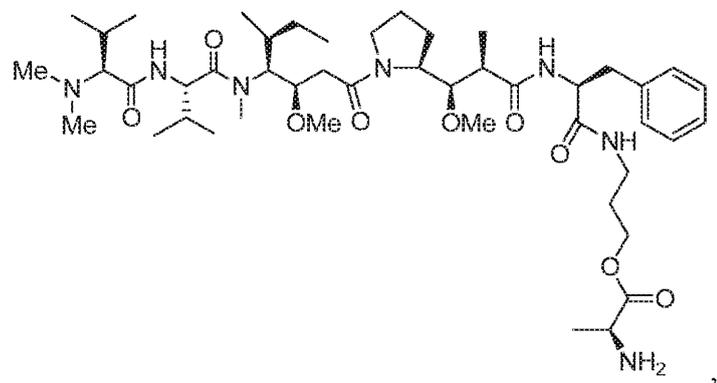
50



(XIIa)



(XIIb)



(XIIc)

10

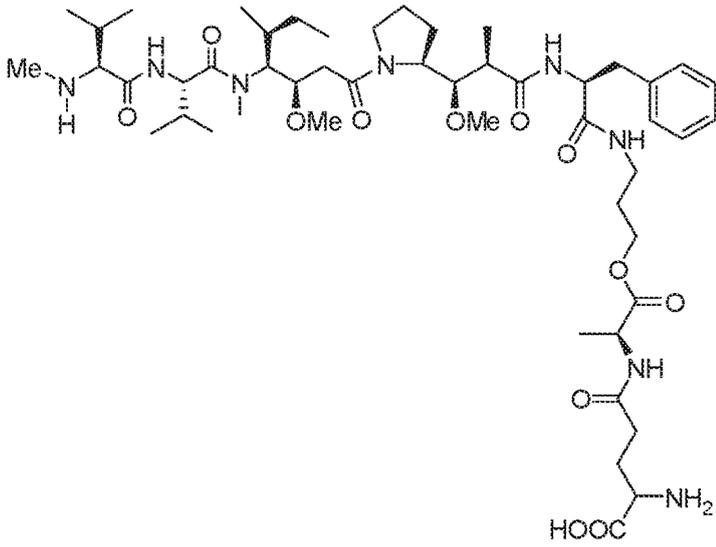
20

30

40

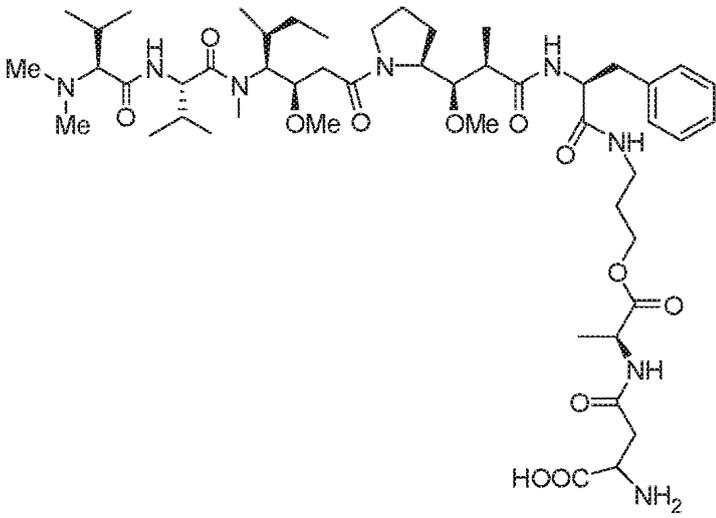
50





10

(XII f)

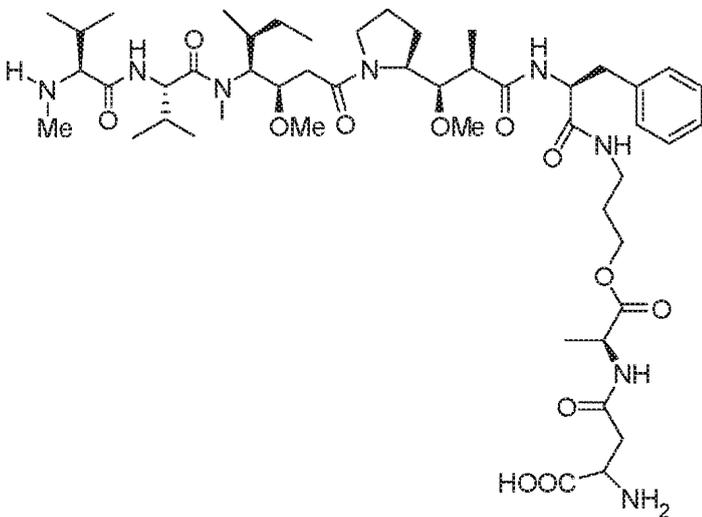


20

(XII g)

,または

30



40

(XII h)

50

である。

【0509】

いくつかの実施形態では、式(XIII)の化合物中、R<sub>29</sub>は、-NH<sub>2</sub>、5員ヘテロシクロアルキル、-R<sub>28</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>22</sub>、R<sub>28</sub>-C<sub>5-12</sub>ヘテロシクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>22</sub>、または-R<sub>28</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキル-C<sub>6-12</sub>アリアル-C<sub>1-6</sub>アルキル-R<sub>22</sub>であるか、またはR<sub>29</sub>は、本明細書に定義されるようなR<sub>47</sub>であり、

R<sub>28</sub>は、存在しない、NR<sub>23</sub>、または酸素であり、

R<sub>22</sub>は、-OH、-NHR<sub>23</sub>、-COOH、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-C(H)(R<sub>23</sub>)-N(H)(R<sub>23</sub>)、-R<sub>82</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(H)(R<sub>23</sub>)、または-R<sub>82</sub>-(C(O)-CH(X<sup>2</sup>)-NH)<sub>d</sub>-R<sub>77</sub>であり、

各R<sub>23</sub>は独立して、-H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>6-10</sub>アリアル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、-COOH、または-COO-C<sub>1-6</sub>アルキルであり、

X<sup>2</sup>は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub>は-Hであるか、またはX<sup>2</sup>およびNR<sub>77</sub>は、窒素含有環状化合物を形成し、

R<sub>82</sub>は、-NR<sub>23</sub>または酸素であり、

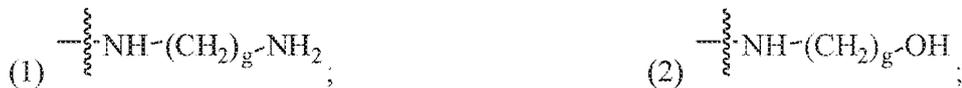
cは、0~3の整数であり、

dは、1~3の整数であり、

fは、1~12の整数である。

【0510】

いくつかの実施形態では、R<sub>29</sub>は、以下の構造：



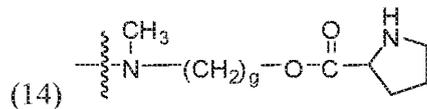
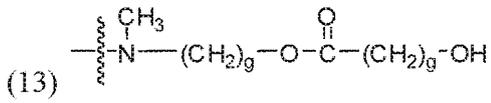
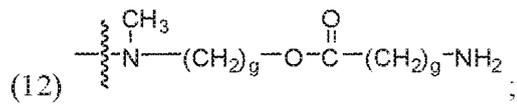
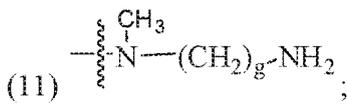
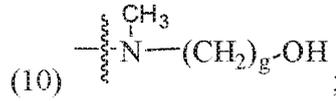
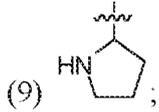
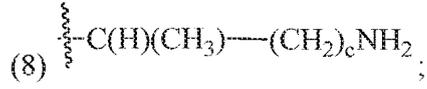
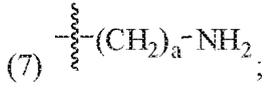
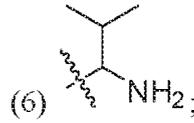
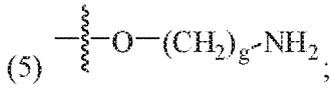
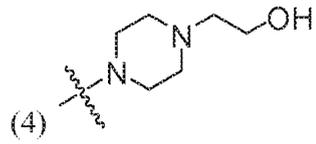
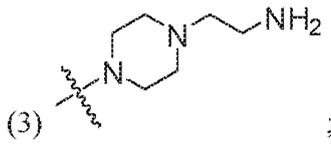
10

20

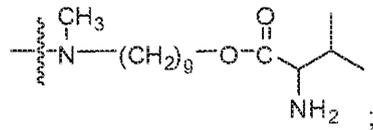
30

40

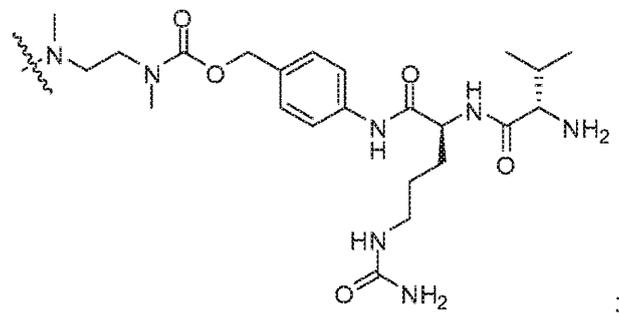
50



(15)



(16)



10

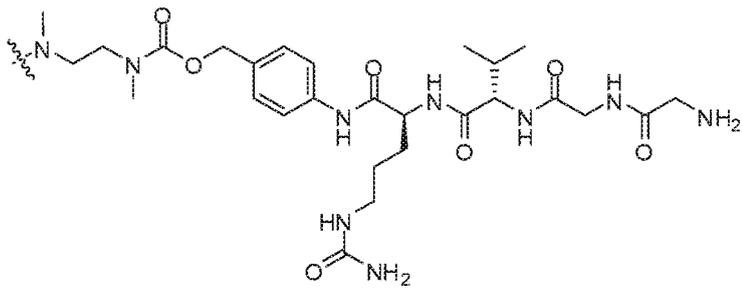
20

30

40

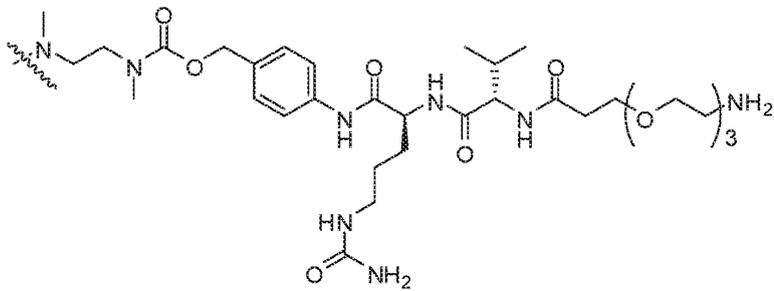
50

(17)



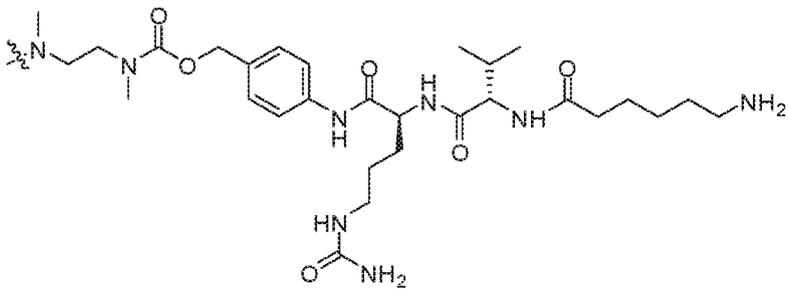
10

(18)



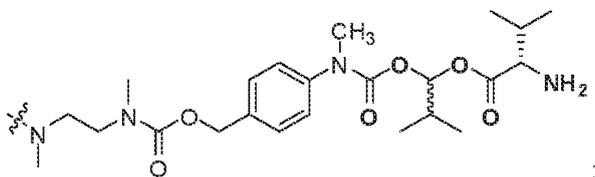
20

(19)

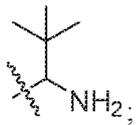


30

(20)

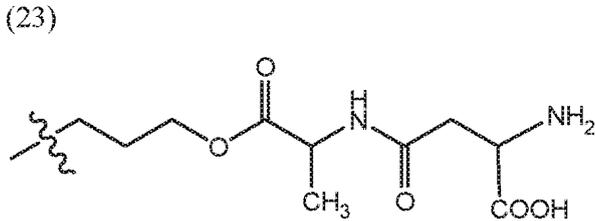
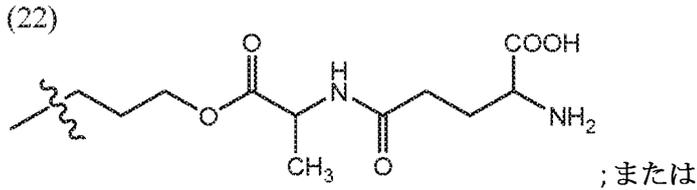


(21)



40

50



10

のいずれか 1 つであり、式中、

a は、1 ~ 6 の整数であり、

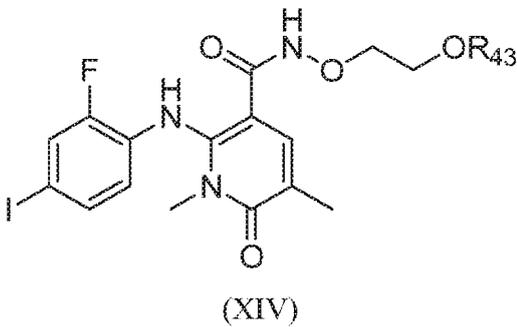
c は、0 ~ 3 の整数であり、

g は、2 ~ 6 の整数である。

【 0 5 1 1 】

いくつかの実施形態では、MEK 阻害剤は、式 (XIV) の化合物であり、

20



式中、

30

R<sub>43</sub> は、- H または - R<sub>46</sub> - R<sub>47</sub> であり、

R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> の各々は独立して、- H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール、ヒドロキシル化 C<sub>6</sub> - 10 アリール、ポリヒドロキシル化 C<sub>6</sub> - 10 アリール、5 ~ 12 員ヘテロ環、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、ヒドロキシル化 C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、ポリヒドロキシル化 C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>22</sub> は、- OH、- NH<sub>2</sub>、- COOH、- R<sub>82</sub> - C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub> - C(H)(R<sub>23</sub>) - N(H)(R<sub>23</sub>)、- R<sub>82</sub> - C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub> - (OCH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub> - N(H)(R<sub>23</sub>)、または - R<sub>82</sub> - (C(O) - CH(X<sup>2</sup>) - NH)<sub>d</sub> - R<sub>77</sub> であり、

40

各 R<sub>23</sub> は独立して、- H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、- COOH、または - COO - C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり、

X<sup>2</sup> は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub> は - H であるか、または X<sup>2</sup> および NR<sub>77</sub> は、窒素含有環状化合物を形成し、

R<sub>82</sub> は、- NR<sub>23</sub> または酸素であり、

R<sub>46</sub> は、- C(O) -、- C(O) - O -、- C(O) - NH - であるか、または存在せず、

R<sub>47</sub> は、本明細書に定義されるとおりであり、

a は、1 ~ 6 の整数であり、

c は、0 ~ 3 の整数であり、

50

d は、1 ~ 3 の整数であり、  
f は、1 ~ 12 の整数である。

【0512】

MEK阻害剤のさらなる例は、US 7, 517, 994 B2に開示されている。

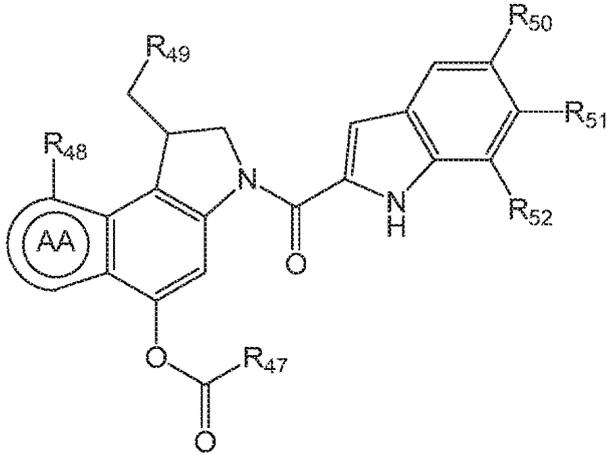
【0513】

いくつかの実施形態では、R<sub>43</sub>は、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-NH<sub>2</sub>または-C(O)-C(H)(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-NH<sub>2</sub>であり、式中、aは、1~6の整数であり、cは、0~3の整数である。

【0514】

いくつかの実施形態では、デュオカルマイシン化合物は、式(XV)の化合物であり、

10



(XV)

20

式中、

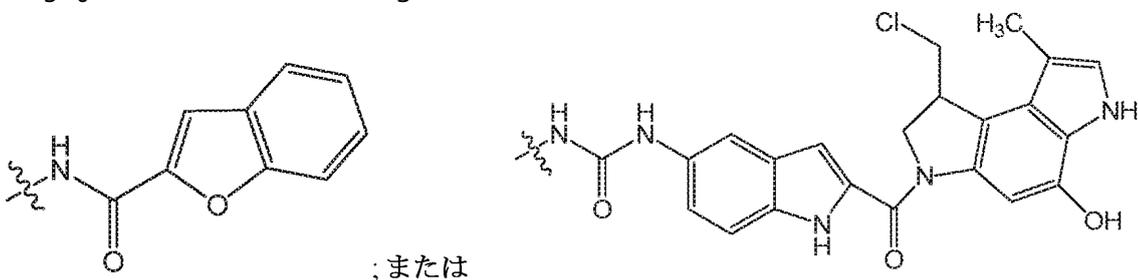
R<sub>47</sub>は、本明細書に定義されるとおりであり、

R<sub>48</sub>は、水素、-COOC<sub>1-6</sub>アルキル、-COOH、-NH<sub>2</sub>、または-CH<sub>3</sub>であり、

R<sub>49</sub>は、Cl、Br、または-OHであり、

30

R<sub>50</sub>は、-H、-OCH<sub>3</sub>、



;または

40

であり、

R<sub>51</sub>およびR<sub>52</sub>の各々は独立して、-Hまたは-OCH<sub>3</sub>であり、

環AAは、フェニルまたはピロリル環のいずれかである。

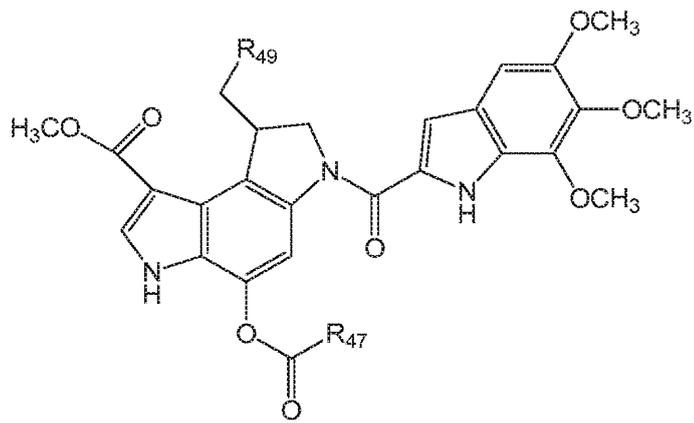
【0515】

デュオカルマイシン化合物のさらなる例は、US 7, 553, 816に開示されている。

【0516】

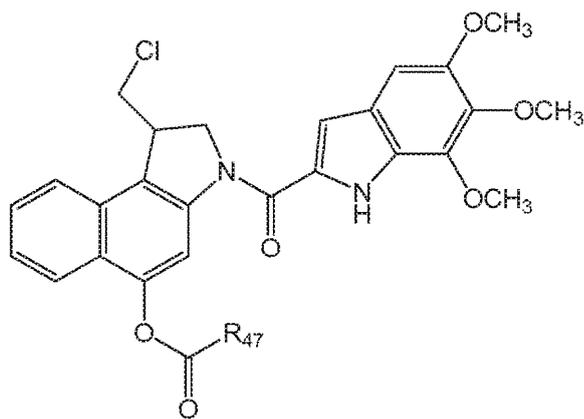
いくつかの実施形態では、式(XV)のデュオカルマイシン化合物は、式(XVI)、(XVII)、(XVIII)、または(XIX)の化合物であり、

50



(XVI)

10



(XVII)

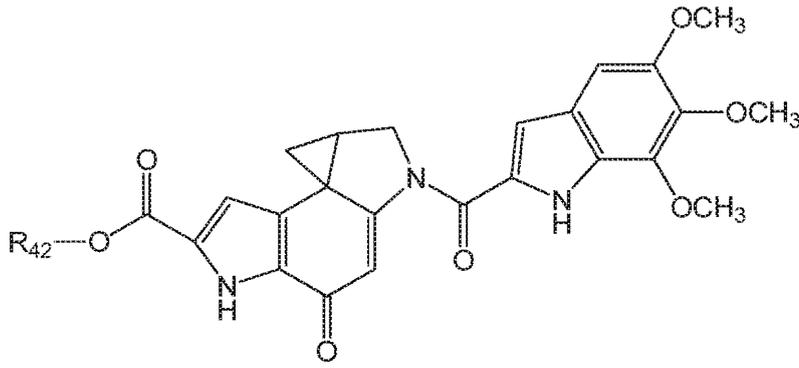
20

30

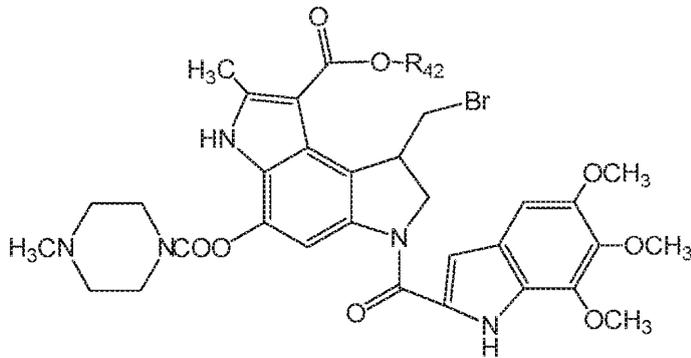
40

50





(XX), または



(XXI)

式中、

R<sub>42</sub> は、C<sub>1</sub> - 6 アルキルアミノまたは - [ C ( R<sub>20</sub> R<sub>21</sub> ) ]<sub>a</sub> - R<sub>22</sub> であり、  
 R<sub>20</sub> および R<sub>21</sub> の各々は独立して、- H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール、  
 ヒドロキシル化 C<sub>6</sub> - 10 アリール、ポリヒドロキシル化 C<sub>6</sub> - 10 アリール、5 ~ 12  
 員ヘテロ環、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、ヒドロキシル化 C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、ポリヒ  
 ドロキシル化 C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり

R<sub>22</sub> は、- OH、- NH<sub>2</sub>、- COOH、- R<sub>82</sub> - C ( O ) ( CH<sub>2</sub> )<sub>c</sub> - C ( H )  
 ( R<sub>23</sub> ) - N ( H ) ( R<sub>23</sub> )、- R<sub>82</sub> - C ( O ) ( CH<sub>2</sub> )<sub>d</sub> - ( O - CH<sub>2</sub> - C  
 H<sub>2</sub> )<sub>f</sub> - N ( H ) ( R<sub>23</sub> )、または - R<sub>82</sub> - ( C ( O ) - CH ( X<sup>2</sup> ) - NH )<sub>d</sub>  
 - R<sub>77</sub> であり、

各 R<sub>23</sub> は独立して、- H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、C<sub>6</sub> - 10 アリール、C<sub>3</sub> - 8 シクロア  
 ルキル、- COOH、または - COO - C<sub>1</sub> - 6 アルキルであり、

X<sup>2</sup> は、天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり、

R<sub>77</sub> は - H であるか、または X<sup>2</sup> および NR<sub>77</sub> は、窒素含有環状化合物を形成し、

R<sub>82</sub> は、- NR<sub>23</sub> または酸素であり、

a は、1 ~ 6 の整数であり、

c は、0 ~ 3 の整数であり、

d は、1 ~ 3 の整数であり、

f は、1 ~ 12 の整数である。

【 0 5 1 8 】

いくつかの実施形態では、R<sub>42</sub> は、以下の構造：

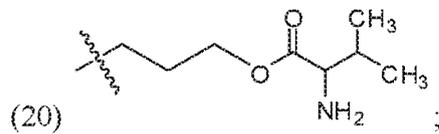
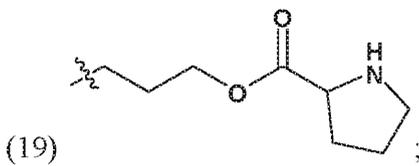
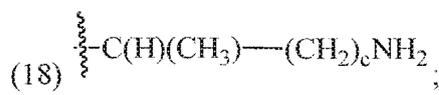
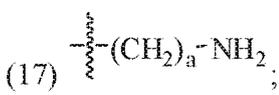
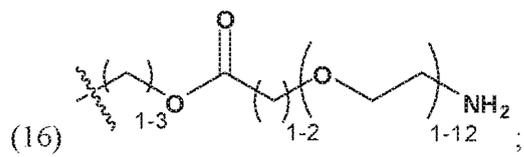
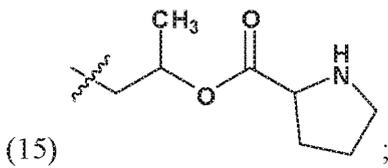
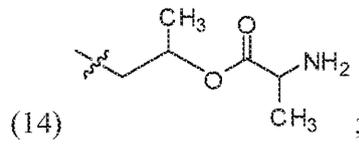
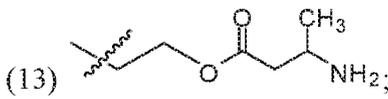
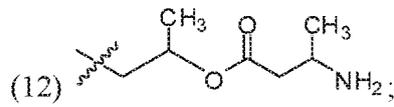
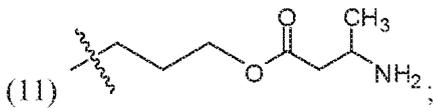
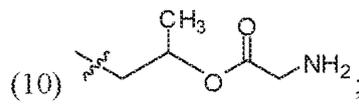
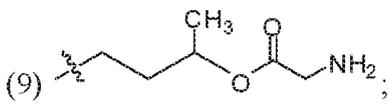
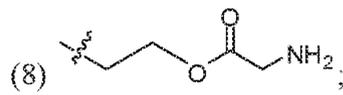
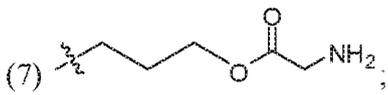
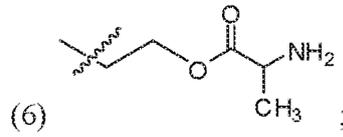
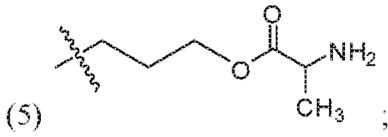
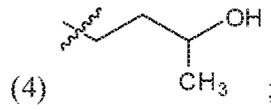
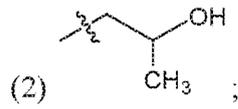
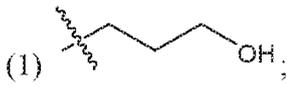
10

20

30

40

50



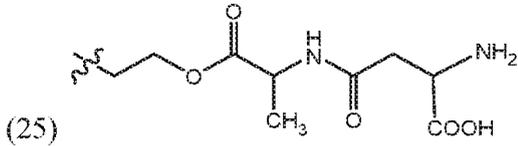
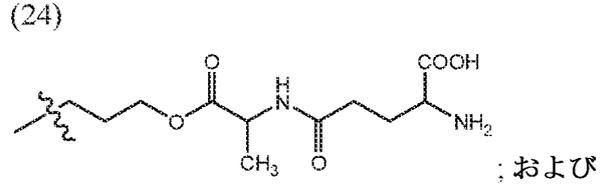
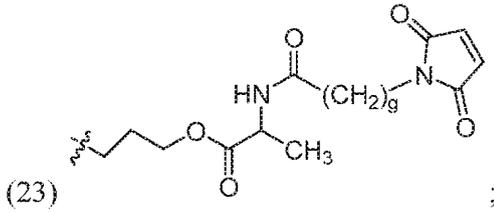
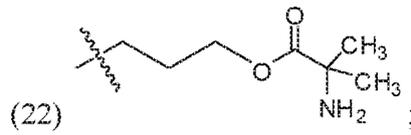
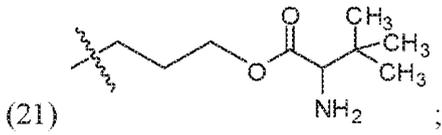
10

20

30

40

50



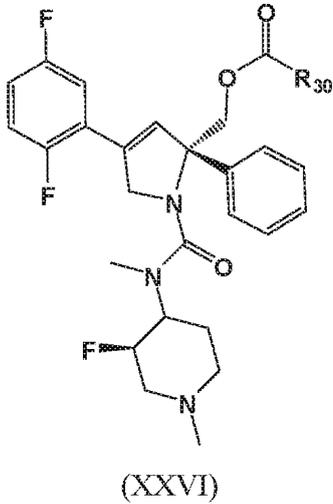
10

のいずれか1つであり、式中、  
 a は、1 ~ 6 の整数であり、  
 g は、2 ~ 6 の整数であり、  
 c は、0 ~ 3 の整数である。

20

【0519】

いくつかの実施形態では、KSP阻害剤化合物は、式(XXVI)の化合物であり、



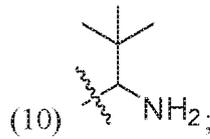
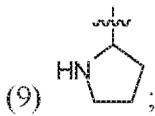
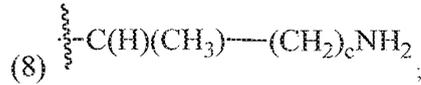
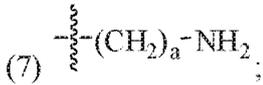
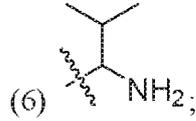
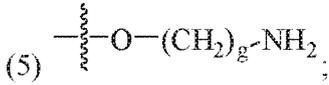
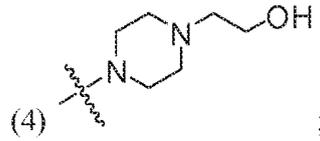
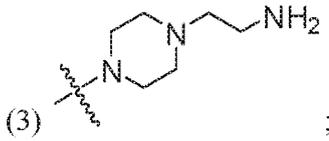
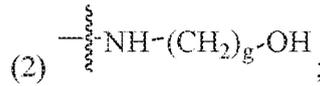
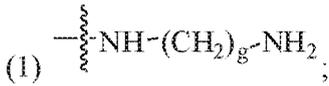
30

式中、R<sub>30</sub>は、本明細書に定義されるとおりである。

【0520】

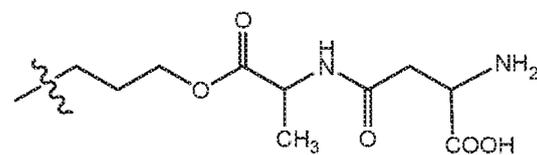
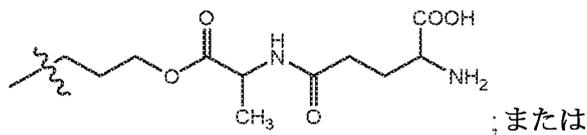
いくつかの実施形態では、R<sub>30</sub>は、

40



(11)

(12)



であり、式中、

a は、1 ~ 6 の整数であり、

c は、0 ~ 3 の整数であり、

g は、2 ~ 6 の整数である。

【0521】

いくつかの実施形態では、デュオカルマイシン化合物は、デュオカルマイシン A、デュオカルマイシン B 1、デュオカルマイシン B 2、デュオカルマイシン C 1、デュオカルマイシン C 2、デュオカルマイシン D、CC-1065、アドゼレシン、ビゼレシン、またはカルゼレシンである。本開示のコンジュゲート、スキャフォールド、および方法に適した追加のデュオカルマイシン化合物は、US 5 1 0 1 0 3 8 に記載されている。

【0522】

いくつかの実施形態では、KSP 阻害剤化合物は、式 (XXVII)、(XXVIII)、または (XXIX) の化合物であり、

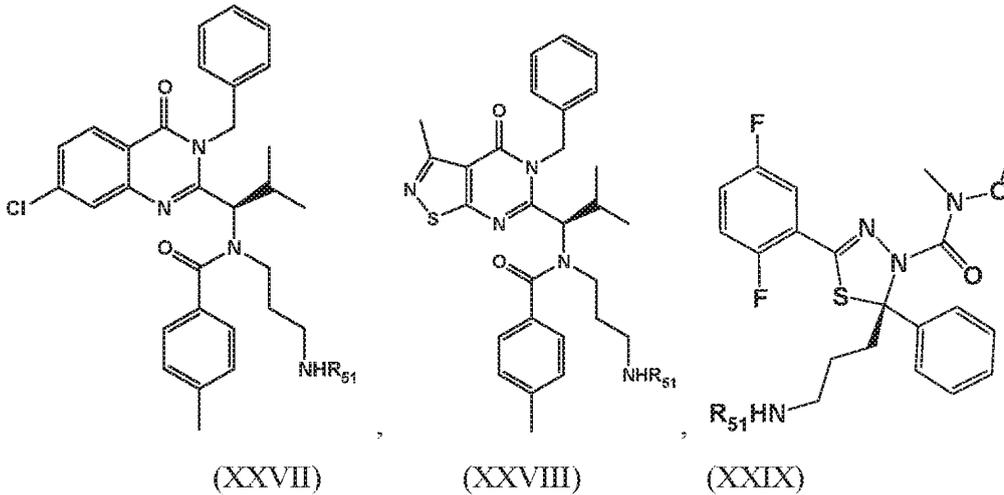
10

20

30

40

50



10

式中、

R<sub>51</sub>は、結合、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-、-C(O)-(CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>)-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-であるか、または R<sub>11</sub>は、本明細書に定義されるとおりである。

【0523】

治療剤分野の当業者は、本明細書に記載される治療剤の各々が、結果として生じる化合物が元の化合物の特異性および/または活性を依然として保持するような方法で、修飾され得ることを容易に理解するであろう。当業者はまた、これらの化合物の多くが、本明細書に記載される治療剤の代わりに使用され得ることを理解するであろう。したがって、本明細書に開示される治療剤は、本明細書に記載される化合物のアナログおよび誘導体を包含する。

20

【0524】

下記の表Aは、本開示の抗体-薬物コンジュゲートまたは薬物担持スキャフォールドを形成するためのコンジュゲーションに適した治療剤およびそれらの誘導体のさらなる例を提供する。特定の化合物のスペクトルデータも提供される(表中のNDは「決定されず」を意味する)。これらの例はまた、インビトロまたはインビボでコンジュゲートから放出される場合の、薬物の活性形態であり得る。

30

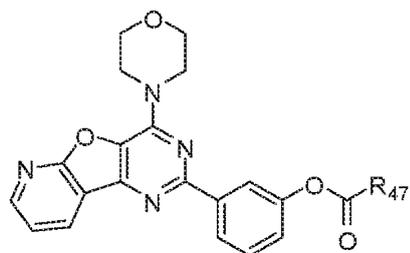
【0525】

(表A)

40

50



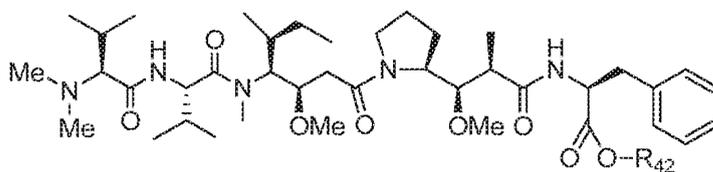


(IX1)

| $R_{47}$ | $m/z$ |
|----------|-------|
|          | ND    |
|          | ND    |
|          | ND    |
|          | ND    |

10

20



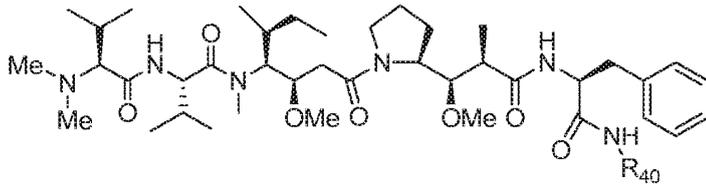
(XI)

| $R_{42}$         | $m/z$ |
|------------------|-------|
| H                |       |
| -CH <sub>3</sub> | 760   |
|                  | 802.6 |
|                  | 790   |
|                  | 804   |

30

40

50



(XII)

| R <sub>40</sub> | m/z   |
|-----------------|-------|
| -H              |       |
|                 | 803.5 |
|                 | 789.1 |
|                 | 974.2 |
|                 | 874.5 |
|                 |       |
|                 | 902.2 |
|                 | ND    |
|                 | ND    |
| -OH             | 788   |
|                 | 803.4 |
|                 | 803.4 |
|                 | 874.4 |

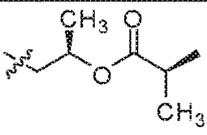
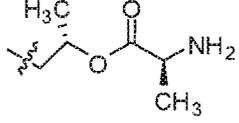
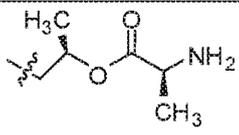
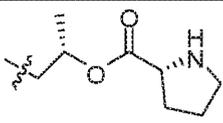
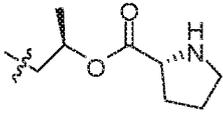
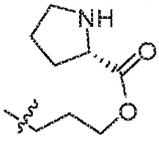
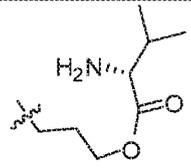
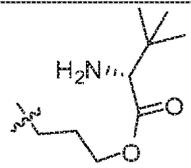
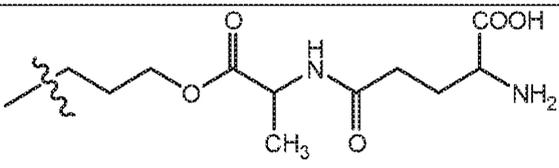
10

20

30

40

50

| $R_{40}$                                                                            | $m/z$  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | 874.4  |
|    | 874.4  |
|    | 874.4  |
|    | 900.2  |
|    | 900.2  |
|   | 900.5  |
|  | 900.5  |
|  | 1016.6 |
|  | 989.5  |

10

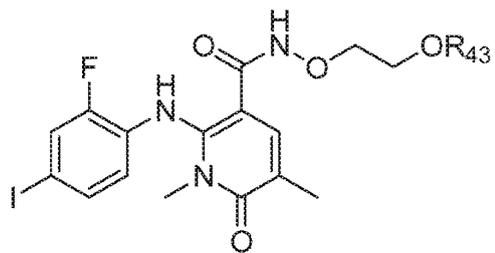
20

30

40

50

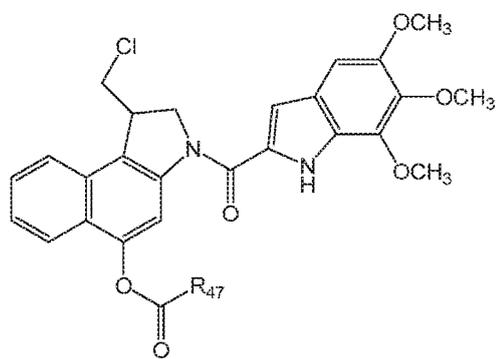




(XIV)

| $R_{43}$ | $m/z$ |
|----------|-------|
|          | ND    |
|          | 644.9 |

10



(XVII)

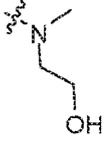
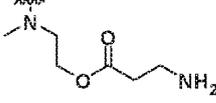
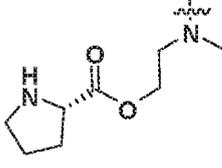
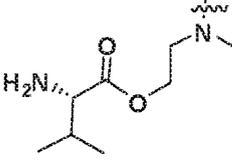
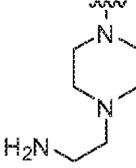
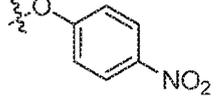
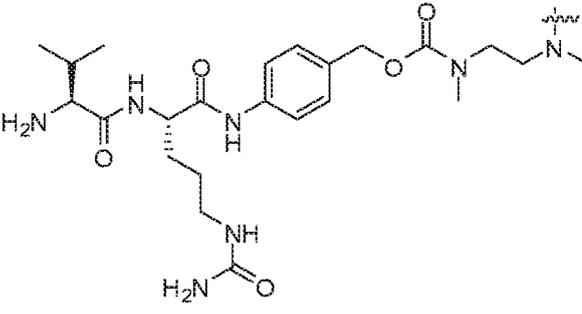
20

| $R_{47}$ | $m/z$ |
|----------|-------|
|          | 553.1 |
|          | 538.1 |
|          | 564.1 |
|          | 566.1 |

30

40

50

| R <sub>47</sub>                                                                     | m/z    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|
|    | 568.1  |
|    | ND     |
|    | ND     |
|    | 667.2  |
|   | 622.2  |
|  | 632.02 |
|  | 986.2  |

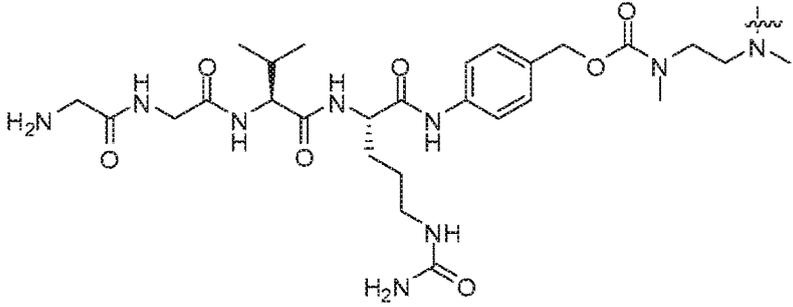
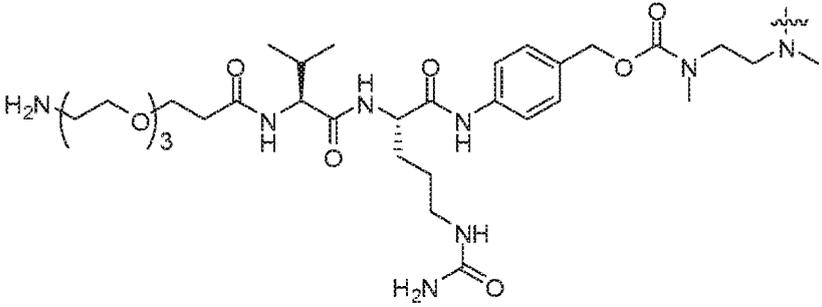
10

20

30

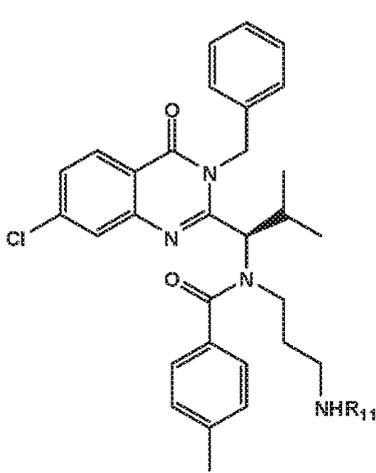
40

50

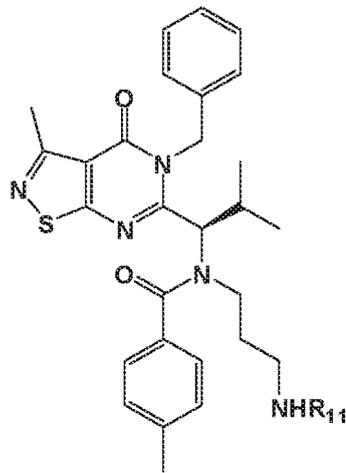
| $R_{47}$                                                                           | m/z |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|  | ND  |
|  | ND  |

10

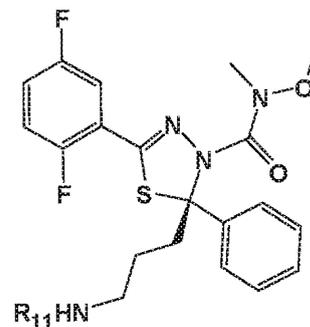
20



(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)

30

40

50

| R <sub>11</sub> | m/z (XXVII) |
|-----------------|-------------|
|                 | 922.3       |
|                 | 732.2       |
|                 | ND          |
|                 | ND          |
|                 | ND          |

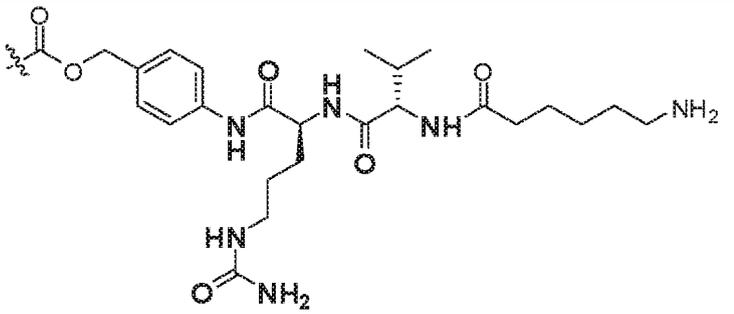
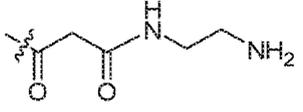
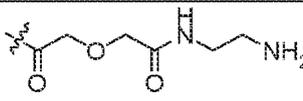
10

20

30

40

50

| R <sub>11</sub>                                                                   | m/z (XXVII) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|  | ND          |
|  |             |
|  |             |

10

## 【0526】

親水基または T 1

20

いくつかの実施形態では、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールド中に含まれる親水基は、水溶性かつ実質的に非抗原性のポリマーである。親水基の例としては、ポリアルコール、ポリエーテル、ポリアニオン、ポリカチオン、ポリリン酸、ポリアミン、多糖、ポリヒドロキシ化合物、ポリリジン、およびそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、親水基の1つの末端は、非開裂可能結合によって、または開裂可能結合を介して、多官能性リンカーまたはMAリンカーに（例えば、MAリンカー中のアミノ酸に）共有結合され得るように、官能化され得る。いくつかの実施形態では、官能化は、例えば、アミン、チオール、NHSEステル、マレイミド、アルキン、アジド、カルボニル、または他の官能基を介したものであり得る。いくつかの実施形態では、親水基の他方の末端（複数可）は、遊離しており拘束されていない。いくつかの実施形態では、「拘束されていない」とは、親水基が、Dもしくは薬物ユニット、放出可能アセンブリユニット、または本開示のコンジュゲートもしくはスキャフォールドの他の構成成分などの別の部分に結合されていないことを意味する。いくつかの実施形態では、親水基の遊離した拘束されていない末端は、メトキシ、カルボン酸、アルコール、または他の好適な官能基を含み得る。いくつかの実施形態では、メトキシ、カルボン酸、アルコール、または他の好適な官能基は、親水基の末端（複数可）に対するキャップとして作用する。

30

## 【0527】

いくつかの実施形態では、開裂可能結合とは、血漿中に循環している間は開裂に対して実質的に感受性ではないが、細胞内または腫瘍内環境においては開裂に対して感受性である結合を指す。いくつかの実施形態では、非開裂可能結合は、いかなる生物学的環境においても開裂に対して実質的に感受性ではないものである。いくつかの実施形態では、ヒドラゾンの化学的加水分解、ジスルフィドの還元、およびペプチド結合またはグリコシド結合の酵素的開裂は、開裂可能結合の例である。いくつかの実施形態では、親水基の例示的な結合は、アミド結合、エーテル結合、エステル結合、ヒドラゾン結合、オキシム結合、ジスルフィド結合、ペプチド結合、またはトリアゾール結合を介する。いくつかの実施形態では、多官能性リンカーまたはMAリンカーへの（例えば、MAリンカー中のアミノ酸への）親水基の結合は、アミド結合を介する。

40

## 【0528】

本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドが2つ以上の親水基を含むいくつかの実

50

施形態では、複数の親水基は、同じまたは異なる化学部分であり得る（例えば、異なる分子量、サブユニットの数、または化学構造の親水基）。いくつかの実施形態では、複数の親水基は、単一の結合部位または異なる部位で、多官能性リンカーまたはM A リンカーに結合され得る。

【0529】

いくつかの実施形態では、親水基の付加は、結果として生じるコンジュゲートの薬物動態に対して2つの潜在的な影響を有し得る。いくつかの実施形態では、望ましい影響は、薬物または薬物-リンカーの露出した疎水性要素によって引き起こされる非特異的相互作用の低減に起因するクリアランスの減少（および必然的な曝露の増加）である。いくつかの実施形態では、望ましくない影響は、コンジュゲートの分子量の増加に起因し得る分布の体積および速度の減少である。いくつかの実施形態では、親水基の分子量の増加は、コンジュゲートの流体力学的半径を増加させ、拡散率の減少をもたらす、これは、コンジュゲートが腫瘍中に浸透する能力を低下させ得る。これらの2つの競合する薬物動態効果により、コンジュゲートのクリアランスを減少させ、したがって血漿曝露を増加させるために十分に大きい、その拡散率を大幅に減少させる（これは、意図される標的細胞集団に達するコンジュゲートの能力を低下させ得る）ほどは大きくない親水基を使用することが望ましくあり得る。

10

【0530】

いくつかの実施形態では、親水基としては、糖アルコール（ポリアルコール、多価アルコール、アルジトール、またはグリシトール、例えば、イノシトール、グリセロール、エリトリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、ガラクトール、マンニトール、ソルビトールなどとしても既知）もしくはその誘導体（例えば、アミノポリアルコール）、炭水化物（例えば、糖類）、ポリビニルアルコール、炭水化物ベースのポリマー（例えば、デキストラン）、ヒドロキシプロピルメタクリルアミド（HPMA）、ポリアルキレンオキシド、および/またはそれらのコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。

20

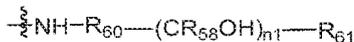
【0531】

いくつかの実施形態では、親水基は、複数のヒドロキシル（「-OH」）基、例えば、単糖、オリゴ糖、多糖などを組み込む部分を含む。いくつかの実施形態では、親水基は、複数の - (C<sub>R58</sub>OH) - 基を含み、式中、R<sub>58</sub>は、-HまたはC<sub>1-8</sub>アルキルである。

30

【0532】

いくつかの実施形態では、親水基は、以下の式：



の断片のうちの一つ以上を含み、式中、

n<sub>1</sub>は、0～約6の整数であり、

各R<sub>58</sub>は独立して、-HまたはC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

R<sub>60</sub>は、結合、C<sub>1-6</sub>アルキルリンカー、または-CHR<sub>59</sub>-であり、式中、R<sub>59</sub>は、-H、C<sub>1-8</sub>アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり、

40

R<sub>61</sub>は、CH<sub>2</sub>OR<sub>62</sub>、COOR<sub>62</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>COOR<sub>62</sub>、または1つ以上のヒドロキシルで置換されたヘテロシクロアルキルであり、

R<sub>62</sub>は、-HまたはC<sub>1-8</sub>アルキルであり、

n<sub>2</sub>は、1～約5の整数である。

【0533】

いくつかの実施形態では、R<sub>58</sub>は、-Hであり、R<sub>60</sub>は、結合またはC<sub>1-6</sub>アルキルリンカーであり、n<sub>1</sub>は、1～約6の整数であり、R<sub>61</sub>は、CH<sub>2</sub>OHまたはCOOHである。いくつかの実施形態では、R<sub>58</sub>は、-Hであり、R<sub>60</sub>は、-CHR<sub>59</sub>-であり、n<sub>1</sub>は、0であり、R<sub>61</sub>は、1つ以上のヒドロキシル、例えば、単糖で置換されたヘテロシクロアルキルである。

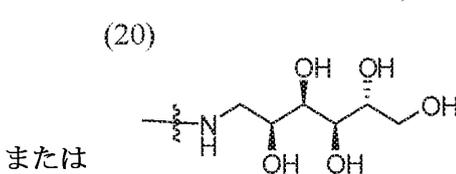
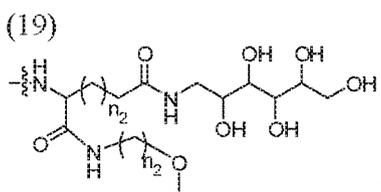
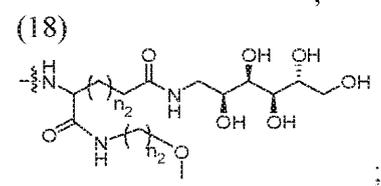
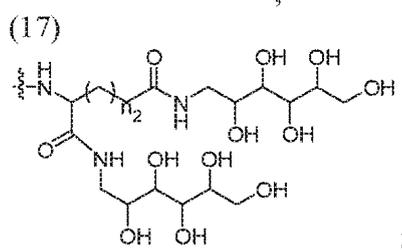
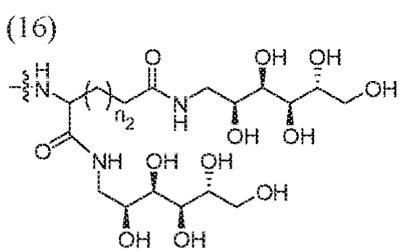
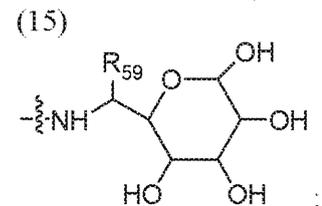
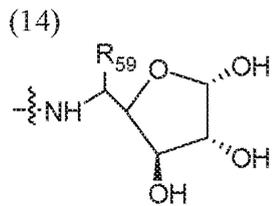
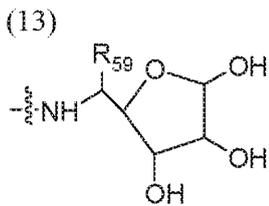
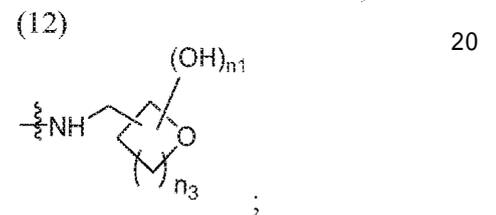
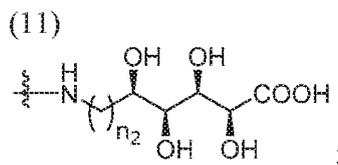
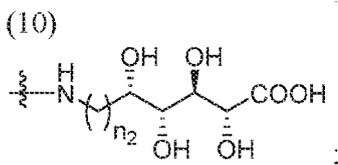
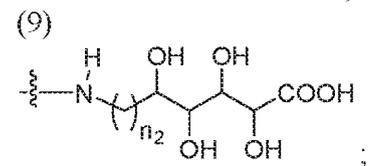
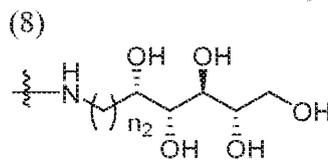
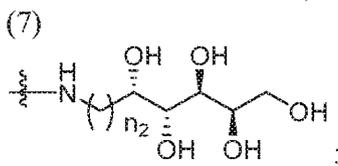
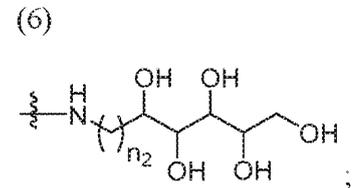
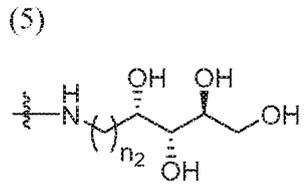
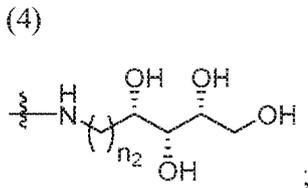
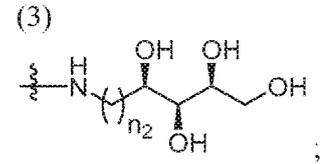
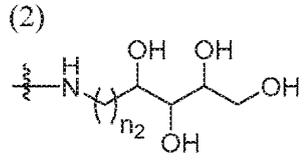
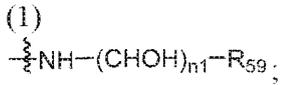
50

## 【0534】

いくつかの実施形態では、親水基は、グルコシル - アミン、ジ - アミン、またはトリ - アミンを含む。

## 【0535】

いくつかの実施形態では、親水基は、以下の断片またはその立体異性体：



のうちの1つ以上を含み、式中、

R<sub>59</sub>は、-H、C<sub>1</sub>-8アルキル、シクロアルキル、またはアリアルアルキルであり、

n<sub>1</sub>は、1~約6の整数であり、

n<sub>2</sub>は、1~約5の整数であり、

n<sub>3</sub>は、約1~約3の整数である。

## 【0536】

親水基のすべての立体化学形態が本明細書において企図されることが理解される。例えば

10

20

30

40

50

、上記の式において、親水基は、リボース、キシロース、グルコース、マンノース、ガラクトース、または他の糖から誘導され得、それらの分子上に存在するペンダントヒドロキシルおよびアルキル基の立体化学配置を保持し得る。いくつかの実施形態では、前述の式において、様々なデオキシ化合物も企図されることが理解されるべきである。例示として、親水基について、適用可能な場合、以下の特徴のうちの1つ以上が企図される。

【0537】

いくつかの実施形態では、 $n_3$  は、2または3である。

【0538】

いくつかの実施形態では、 $n_1$  は、1、2、または3である。

【0539】

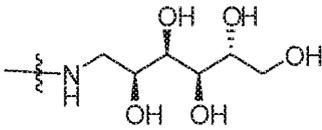
いくつかの実施形態では、 $n_2$  は、1である。

【0540】

いくつかの実施形態では、 $R_{59}$  は、水素である。

【0541】

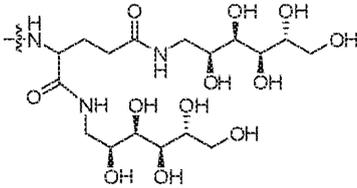
いくつかの実施形態では、親水基は、



を含む。

【0542】

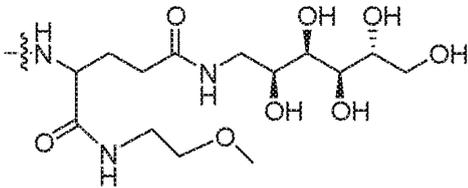
いくつかの実施形態では、親水基は、



を含む。

【0543】

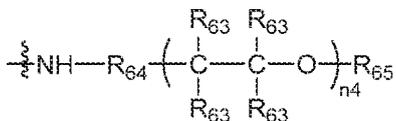
いくつかの実施形態では、親水基は、



を含む。

【0544】

いくつかの態様では、親水基は、



を含み、式中、

$n_4$  は、1 ~ 約25の整数であり、

各 $R_{63}$ は独立して、-HまたはC<sub>1</sub>-8アルキルであり、

$R_{64}$ は、結合またはC<sub>1</sub>-8アルキルリンカーであり、

$R_{65}$ は、-H、C<sub>1</sub>-8アルキル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sub>2</sub></sub>COOR<sub>62</sub>であり、

10

20

30

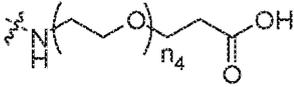
40

50

R<sub>62</sub>は、-HまたはC<sub>1</sub>-8アルキルであり、  
n<sub>2</sub>は、1~約5の整数である。

【0545】

いくつかの実施形態では、親水基は、



を含む。

【0546】

いくつかの実施形態では、n<sub>4</sub>は、約2~約20、約4~約16、約6~約12、約8~約12の整数である。

【0547】

いくつかの実施形態では、n<sub>4</sub>は、約2~約20の整数である。いくつかの実施形態では、n<sub>4</sub>は、約4~約16の整数である。いくつかの実施形態では、n<sub>4</sub>は、約6~約12の整数である。いくつかの実施形態では、n<sub>4</sub>は、約8~約12の整数である。

【0548】

いくつかの実施形態では、n<sub>4</sub>は、6、7、8、9、10、11、または12である。

【0549】

いくつかの実施形態では、親水基は、ポリエーテル、例えば、ポリアルキレングリコール（PAO）を含む。PAOとしては、低級アルキレンオキシドのポリマー、例えばプロピレンオキシド、特に、エチレンオキシドのポリマー、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリオキシエチレン化ポリオール、それらのコポリマー、およびそれらのブロックコポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。他の実施形態では、ポリアルキレングリコールは、ポリエチレングリコール（PEG）であり、多分散PEG、単分散PEG、および分離PEGを含むがこれらに限定されない。多分散PEGは、サイズおよび分子量の不均一な混合物であり、一方、単分散PEGは、典型的には不均一混合物から精製され、したがって、単一の鎖長および分子量を提供する。いくつかの実施形態では、PEGユニットは、分離PEGであり、定義および指定された鎖長を有する単一分子を提供する。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは、mPEG

【0550】

いくつかの実施形態では、親水基は、1つまたは複数のPEG鎖を含むPEGユニットを含む。PEG鎖は、例えば、直鎖、分岐鎖、または星形配置で、一緒に連結され得る。PEGユニットは、繰り返しPEGサブユニットを含むことに加えて、非PEG材料も含んでもよい（例えば、複数のPEG鎖の互いへのカップリングを容易にするため、またはアミノ酸へのカップリングを容易にするため）。非PEG材料は、繰り返し-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-サブユニットの一部ではない、PEG鎖中の原子を指す。いくつかの実施形態では、PEG鎖は、非PEG要素を介して互いに連結された2つの単量体PEG鎖を含み得る。いくつかの実施形態では、PEGユニットは、アミノ酸に結合されている中心コアに結合された2つの直鎖PEG鎖を含み得る（すなわち、PEGユニット自体が分岐している）。

【0551】

PEGユニットは、反応性基を介して多官能性リンカーまたはMAリンカーに（例えば、MAリンカー中のアミノ酸に）共有結合され得る。反応性基は、活性化PEG分子が結合され得るもの（例えば、遊離アミノまたはカルボキシル基）である。いくつかの実施形態では、N末端アミノ酸およびリジン（K）は、遊離アミノ基を有し、C末端アミノ酸残基は、遊離カルボキシル基を有する。スルフヒドリル基（例えば、システイン残基上に見られるような）もまた、PEGを結合するための反応性基として使用され得る。

【0552】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、以下を含むがこれらに限定されない、異なる反応性部分を有するメトキシル化PEG（「mPEG」）を使用することによって、多官能性リンカーまたはMAリンカーに（例えば、MAリンカー中のアミノ酸に）結合され得る：スクシンイミジルスクシナート（SS）、スクシンイミジルカルボナート（SC）、mPEG-イミダート、パラ-ニトロフェニルカルボナート（NPC）、スクシンイミジルプロピオナート（SPA）、および塩化シアヌル。mPEGの例としては、mPEG-スクシンイミジルスクシナート（mPEG-SS）、mPEG<sub>2</sub>-スクシンイミジルスクシナート（mPEG<sub>2</sub>-SS）、mPEG-スクシンイミジルカルボナート（mPEG-SC）、mPEG<sub>2</sub>-スクシンイミジルカルボナート（mPEG<sub>2</sub>-SC）、mPEG-イミダート、mPEG-パラ-ニトロフェニルカルボナート（mPEG-NPC）、mPEG-イミダート、mPEG<sub>2</sub>-パラ-ニトロフェニルカルボナート（mPEG<sub>2</sub>-NPC）、mPEG-スクシンイミジルプロピオナート（mPEG-SPA）、mPEG<sub>2</sub>-スクシンイミジルプロピオナート（mPEG<sub>2</sub>-SPA）、mPEG-N-ヒドロキシ-スクシンイミド（mPEG-NHS）、mPEG<sub>2</sub>-N-ヒドロキシ-スクシンイミド（mPEG<sub>2</sub>-NHS）、mPEG-塩化シアヌル、mPEG<sub>2</sub>-塩化シアヌル、mPEG<sub>2</sub>-リシノール-NPC、およびmPEG<sub>2</sub>-Lys-NHSが挙げられるが、これらに限定されない。多種多様なPEG種が使用され得、実質的に任意の好適な反応性PEG試薬が使用され得る。いくつかの実施形態では、反応性PEG試薬は、多官能性リンカーまたはMAリンカーへの（例えば、MAリンカー中のアミノ酸への）結合により、カルバメートまたはアミド結合の形成をもたらす。反応性PEG試薬としては、mPEG<sub>2</sub>-N-ヒドロキシ-スクシンイミド（mPEG<sub>2</sub>-NHS）、二官能基性PEGプロピオンアルデヒド（mPEG<sub>2</sub>-ALD）、マルチアームPEG、マレイミド含有PEG（mPEG(MAL)<sub>2</sub>、mPEG<sub>2</sub>(MAL)）、mPEG-NH<sub>2</sub>、mPEG-スクシンイミジルプロピオナート（mPEG-SPA）、mPEGブタノアート酸のスクシンイミド（mPEG-SBA）、mPEG-チオエステル、mPEG-ダブルエステル、mPEG-BTC、mPEG-ButyRALD、mPEG-アセトアルデヒドジエチルアセタール（mPEG-ACET）、ヘテロ官能性PEG（例えば、NH<sub>2</sub>-PEG-COOH、Boc-PEG-NHS、Fmoc-PEG-NHS、NHS-PEG-ビニルスルホン（NHS-PEG-VS）、またはNHS-PEG-MAL）、PEGアクリレート（ACRL-PEG-NHS）、PEG-リン脂質（例えば、mPEG-DSPE）、SUNBRITE（商標）シリーズのマルチアームPEG（当業者によって選ばれる化学によって活性化されるグリセリンベースのPEGを含む）、任意のSUNBRITE活性化PEG（カルボキシル-PEG、p-NP-PEG、トレシル-PEG、アルデヒドPEG、アセタール-PEG、アミノ-PEG、チオール-PEG、マレイミド-PEG、ヒドロキシル-PEG-アミン、アミノ-PEG-COOKヒドロキシル-PEG-アルデヒド、カルボン酸無水物型-PEG、官能化PEG-リン脂質、ならびに他の同様かつ/または好適な反応性PEGが挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0553】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、少なくとも6つのサブユニット、少なくとも7つのサブユニット、少なくとも8つのサブユニット、少なくとも9つのサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、少なくとも20個のサブユニット、少なくとも21個のサブユニット、少なくとも22個のサブユニット、少なくとも23個のサブユニット、または少なくとも24個のサブユニットを含む。いくつかのそのような実施形態では、PEGユニットは、約72個以下のサブユニットを含む。

#### 【0554】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、少なくとも6つのサブユニット、少なくとも7つのサブユニット、少なくとも8つのサブユニット、少なくとも9つのサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、または少なくとも20個のサブユニットを含む。

【0555】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、少なくとも6つのサブユニット、少なくとも7つのサブユニット、少なくとも8つのサブユニット、少なくとも9つのサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、または少なくとも18個のサブユニットを含む。

10

【0556】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、少なくとも6つのサブユニット、少なくとも7つのサブユニット、少なくとも8つのサブユニット、少なくとも9つのサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、または少なくとも12個のサブユニットを含む。

【0557】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、少なくとも8つのサブユニット、少なくとも9つのサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、または少なくとも12個のサブユニットを含む。

20

【0558】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、少なくとも6つのサブユニット、少なくとも7つのサブユニット、または少なくとも8つのサブユニットを含む。

【0559】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、少なくとも2つのサブユニット、少なくとも3つのサブユニット、少なくとも4つのサブユニット、少なくとも5つのサブユニット、少なくとも6つのサブユニット、少なくとも7つのサブユニット、少なくとも8つのサブユニット、少なくとも9つのサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、少なくとも20個のサブユニット、少なくとも21個のサブユニット、少なくとも22個のサブユニット、少なくとも23個のサブユニット、または少なくとも24個のサブユニットを各々が有する、1つ以上の直鎖PEG鎖を含む。別の実施形態では、PEGユニットは、合計で少なくとも6つのサブユニット、少なくとも8つ、少なくとも10個のサブユニット、または少なくとも12個のサブユニットを含む。いくつかのそのような実施形態では、PEGユニットは、合計で約72個以下のサブユニットを含む。いくつかのそのような実施形態では、PEGユニットは、合計で約36個以下のサブユニットを含む。

30

40

【0560】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、合計で4~72、4~60、4~48、4~36、もしくは4~24個のサブユニット、5~72、5~60、5~48、5~36、もしくは5~24個のサブユニット、6~72、6~60、6~48、6~36、もしくは6~24個のサブユニット、7~72、7~60、7~48、7~36、もしくは7~24個のサブユニット、8~72、8~60、8~48、8~36、もしくは8~24個のサブユニット、9~72、9~60、9~48、9~36、もしくは9~24個のサブユニット、10~72、10~60、10~48、10~36、もしくは10~24個

50

のサブユニット、11～72、11～60、11～48、11～36、もしくは11～24個のサブユニット、12～72、12～60、12～48、12～36、もしくは12～24個のサブユニット、13～72、13～60、13～48、13～36、もしくは13～24個のサブユニット、14～72、14～60、14～48、14～36、もしくは14～24個のサブユニット、15～72、15～60、15～48、15～36、もしくは15～24個のサブユニット、16～72、16～60、16～48、16～36、もしくは16～24個のサブユニット、17～72、17～60、17～48、17～36、もしくは17～24個のサブユニット、18～72、18～60、18～48、18～36、もしくは18～24個のサブユニット、19～72、19～60、19～48、19～36、もしくは19～24個のサブユニット、20～72、20～60、20～48、20～36、もしくは20～24個のサブユニット、21～72、21～60、21～48、21～36、もしくは21～24個のサブユニット、22～72、22～60、22～48、22～36、もしくは22～24個のサブユニット、23～72、23～60、23～48、23～36、もしくは23～24個のサブユニット、または24～72、24～60、24～48、24～36サブユニットを含む。

10

【0561】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、合計で4～72、4～60、4～48、4～36、もしくは4～24個のサブユニット、5～72、5～60、5～48、5～36、もしくは5～24個のサブユニット、6～72、6～60、6～48、6～36、もしくは6～24個のサブユニット、7～72、7～60、7～48、7～36、もしくは7～24個のサブユニット、8～72、8～60、8～48、8～36、もしくは8～24個のサブユニット、9～72、9～60、9～48、9～36、もしくは9～24個のサブユニット、10～72、10～60、10～48、10～36、もしくは10～24個のサブユニット、11～72、11～60、11～48、11～36、もしくは11～24個のサブユニット、12～72、12～60、12～48、12～36、もしくは12～24個のサブユニット、13～72、13～60、13～48、13～36、もしくは13～24個のサブユニット、14～72、14～60、14～48、14～36、もしくは14～24個のサブユニット、15～72、15～60、15～48、15～36、もしくは15～24個のサブユニット、16～72、16～60、16～48、16～36、もしくは16～24個のサブユニット、17～72、17～60、17～48、17～36、もしくは17～24個のサブユニット、18～72、18～60、18～48、18～36、もしくは18～24個のサブユニット、19～72、19～60、19～48、19～36、もしくは19～24個のサブユニット、20～72、20～60、20～48、20～36、もしくは20～24個のサブユニット、21～72、21～60、21～48、21～36、もしくは21～24個のサブユニット、22～72、22～60、22～48、22～36、もしくは22～24個のサブユニット、23～72、23～60、23～48、23～36、もしくは23～24個のサブユニット、または24～72、24～60、24～48、24～36サブユニットを有する1つ以上の直鎖PEG鎖を含む。

20

30

【0562】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、少なくとも2つのサブユニット、少なくとも3つのサブユニット、少なくとも4つのサブユニット、少なくとも5つのサブユニット、少なくとも6つのサブユニット、少なくとも7つのサブユニット、少なくとも8つのサブユニット、少なくとも9つのサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、少なくとも20個のサブユニット、少なくとも21個のサブユニット、少なくとも22個のサブユニット、少なくとも23個のサブユニット、または少なくとも24個のサブユニットを有する、誘導体化直鎖単一PEG鎖

40

50

である。

【0563】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、6～72、6～60、6～48、6～36、もしくは6～24個のサブユニット、7～72、7～60、7～48、7～36、もしくは7～24個のサブユニット、8～72、8～60、8～48、8～36、もしくは8～24個のサブユニット、9～72、9～60、9～48、9～36、もしくは9～24個のサブユニット、10～72、10～60、10～48、10～36、もしくは10～24個のサブユニット、11～72、11～60、11～48、11～36、もしくは11～24個のサブユニット、12～72、12～60、12～48、12～36、もしくは12～24個のサブユニット、13～72、13～60、13～48、13～36、もしくは13～24個のサブユニット、14～72、14～60、14～48、14～36、もしくは14～24個のサブユニット、15～72、15～60、15～48、15～36、もしくは15～24個のサブユニット、16～72、16～60、16～48、16～36、もしくは16～24個のサブユニット、17～72、17～60、17～48、17～36、もしくは17～24個のサブユニット、18～72、18～60、18～48、18～36、もしくは18～24個のサブユニット、19～72、19～60、19～48、19～36、もしくは19～24個のサブユニット、20～72、20～60、20～48、20～36、もしくは20～24個のサブユニット、21～72、21～60、21～48、21～36、もしくは21～24個のサブユニット、22～72、22～60、22～48、22～36、もしくは22～24個のサブユニット、23～72、23～60、23～48、23～36、もしくは23～24個のサブユニット、または24～72、24～60、24～48、24～36サブユニットを有する誘導体化直鎖単一PEG鎖である。

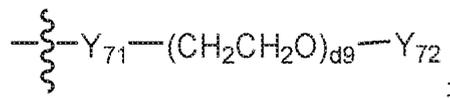
【0564】

いくつかの実施形態では、PEGユニットは、2～72、2～60、2～48、2～36、もしくは2～24個のサブユニット、2～72、2～60、2～48、2～36、もしくは2～24個のサブユニット、3～72、3～60、3～48、3～36、もしくは3～24個のサブユニット、3～72、3～60、3～48、3～36、もしくは3～24個のサブユニット、4～72、4～60、4～48、4～36、もしくは4～24個のサブユニット、または5～72、5～60、5～48、5～36、もしくは5～24個のサブユニットを有する誘導体化直鎖単一PEG鎖である。

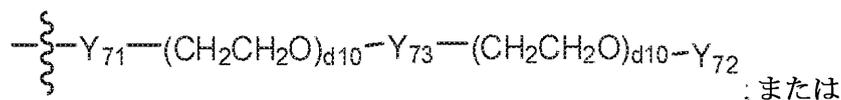
【0565】

いくつかの実施形態では、直鎖PEGユニットは、

(i)

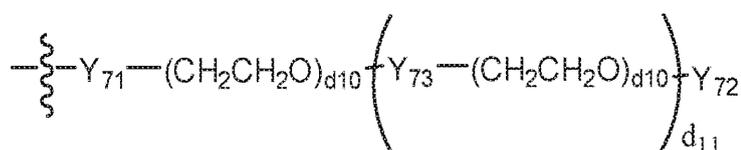


(ii)



;または

(iii)



であり、式中、

10

20

30

40

50



は、多官能性リンカーまたはMAリンカーへの（例えば、MAリンカー中のアミノ酸への）結合の部位を示し、

Y<sub>71</sub>は、PEG結合ユニットであり、

Y<sub>72</sub>は、PEGキャッピングユニットであり、

Y<sub>73</sub>は、PEGカップリングユニット（すなわち、複数のPEGサブユニット鎖を一緒にカップリングするための）であり、

d<sub>9</sub>は、2～72の整数であり、

各d<sub>10</sub>は独立して、1～72の整数であり、

d<sub>11</sub>は、2～5の整数である。

【0566】

いくつかの実施形態では、d<sub>9</sub>は、2～72の整数である。いくつかの実施形態では、d<sub>9</sub>は、4～72の整数である。いくつかの実施形態では、d<sub>9</sub>は、6～72、8～72、10～72、12～72、または6～24の整数である。

【0567】

いくつかの実施形態では、d<sub>9</sub>は、6～72の整数である。いくつかの実施形態では、d<sub>9</sub>は、8～72の整数である。いくつかの実施形態では、d<sub>9</sub>は、10～72の整数である。いくつかの実施形態では、d<sub>9</sub>は、12～72の整数である。いくつかの実施形態では、d<sub>9</sub>は、6～24の整数である。

【0568】

いくつかの実施形態では、少なくとも6つのPEGサブユニットがPEGユニット中にある。いくつかの実施形態では、72または36個以下のPEGサブユニットがPEGユニット中にある。

【0569】

いくつかの実施形態では、少なくとも8つのPEGサブユニットがPEGユニット中にある。いくつかの実施形態では、少なくとも10個のPEGサブユニットがPEGユニット中にある。いくつかの実施形態では、少なくとも12個のPEGサブユニットがPEGユニット中にある。

【0570】

いくつかの態様において、d<sub>9</sub>は、8または約8、12または約12、24または約24である。

【0571】

いくつかの実施形態では、各Y<sub>72</sub>は独立して、-C<sub>1</sub>-10アルキル、-C<sub>2</sub>-10アルキル-CO<sub>2</sub>H、-C<sub>2</sub>-10アルキル-OH、-C<sub>2</sub>-10アルキル-NH<sub>2</sub>、-C<sub>2</sub>-10アルキル-NH(C<sub>1</sub>-3アルキル)、またはC<sub>2</sub>-10アルキル-N(C<sub>1</sub>-3アルキル)<sub>2</sub>である。

【0572】

いくつかの実施形態では、Y<sub>72</sub>は、-C<sub>1</sub>-10アルキル、-C<sub>2</sub>-10アルキル-CO<sub>2</sub>H、-C<sub>2</sub>-10アルキル-OH、または-C<sub>2</sub>-10アルキル-NH<sub>2</sub>である。

【0573】

いくつかの実施形態では、PEGカップリングユニットは、PEGユニットの一部であり、繰り返しCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-サブユニットの2つ以上の鎖を連結するように作用する非PEG材料である。いくつかの実施形態では、PEGカップリングユニットY<sub>73</sub>は、-C<sub>2</sub>-10アルキル-C(O)-NH-、-C<sub>2</sub>-10アルキル-NH-C(O)-、-C<sub>2</sub>-10アルキル-NH-、-C<sub>2</sub>-10アルキル-C(O)-、-C<sub>2</sub>-10アルキル-O-、または-C<sub>2</sub>-10アルキル-S-である。

【0574】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、各 Y<sub>73</sub> は独立して、-C<sub>1-10</sub>アルキル-C(O)-NH-、-C<sub>1-10</sub>アルキル-NH-C(O)-、-C<sub>2-10</sub>アルキル-NH-、-C<sub>2-10</sub>アルキル-O-、-C<sub>1-10</sub>アルキル-S-、または-C<sub>1-10</sub>アルキル-NH-である。

【0575】

いくつかの実施形態では、PEG結合ユニットは、PEGユニットの一部であり、PEGユニットを多官能性リンカーまたはMAリンカーに（例えば、MAリンカー中のアミノ酸に）連結するように作用する。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、PEGユニットと結合を形成する官能基を有する。いくつかの実施形態では、アミノ酸へのPEGユニットの結合のための官能基としては、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形成するためのスルフヒドリル基、ヒドラゾン結合を形成するためのアルデヒド、ケトン、またはヒドラジン基、オキシム結合を形成するためのヒドロキシルアミン、ペプチド結合を形成するためのカルボキシルまたはアミノ基、エステル結合を形成するためのカルボキシル、またはヒドロキシ基、スルホンアミド結合を形成するためのスルホン酸、カルバメート結合を形成するためのアルコール、およびスルホンアミド結合またはカルバメート結合またはアミド結合を形成するためのアミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、PEGユニットは、例えば、ジスルフィド、チオエーテル、ヒドラゾン、オキシム、ペプチド、エステル、スルホンアミド、カルバメート、またはアミド結合を介して、アミノ酸に結合され得る。いくつかの実施形態では、PEGユニットを結合するための反応は、適用可能な場合、環状付加、付加、付加/脱離もしくは置換反応、またはそれらの組み合わせであり得る。

10

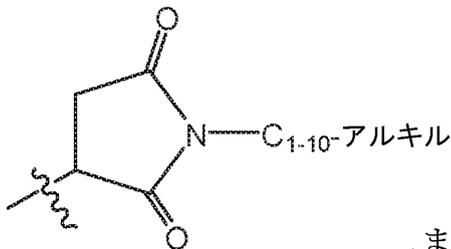
20

【0576】

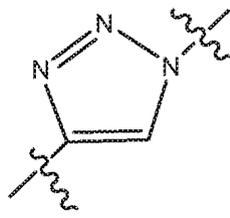
いくつかの実施形態では、PEG結合ユニット Y<sub>71</sub> は、結合、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-NR<sub>5</sub>-、-C(O)O-、-C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル、-C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル-O-、-C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル-CO<sub>2</sub>-、-C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル-NR<sub>5</sub>-、-C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル-S-、-C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル-C(O)-NR<sub>5</sub>-、-C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル-NR<sub>5</sub>-C(O)-、-C<sub>1-10</sub>アルキル、-C<sub>1-10</sub>アルキル-O-、-C<sub>1-10</sub>アルキル-CO<sub>2</sub>-、-C<sub>1-10</sub>アルキル-NR<sub>5</sub>-、-C<sub>1-10</sub>アルキル-S-、-C<sub>1-10</sub>アルキル-C(O)-NR<sub>5</sub>-、-C<sub>1-10</sub>アルキル-NR<sub>5</sub>-C(O)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-C<sub>1-10</sub>アルキル-、-CH<sub>2</sub>C(O)-C<sub>1-10</sub>アルキル-、=N-(OもしくはN)-C<sub>1-10</sub>アルキル-O-、=N-(OもしくはN)-C<sub>1-10</sub>アルキル-NR<sub>5</sub>-、=N-(OもしくはN)-C<sub>1-10</sub>アルキル-CO<sub>2</sub>-、=N-(OもしくはN)-C<sub>1-10</sub>アルキル-S-

30

40



,または

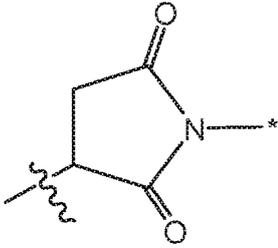


である。

【0577】

いくつかの実施形態では、Y<sub>71</sub> は、-NH-、-C(O)-、トリアゾール基、-S-、またはマレイミド基、例えば、

50



であり、



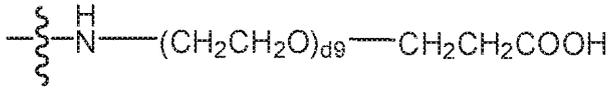
10

は、多官能性リンカーまたはMAリンカーへの（例えば、MAリンカー中のアミノ酸への）結合を示し、\*は、PEGユニット内の結合の部位を示す。

【0578】

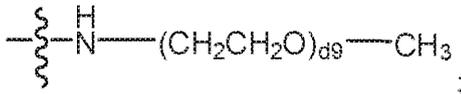
直鎖PEGユニットの例としては、

(i)

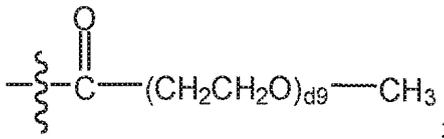


20

(ii)

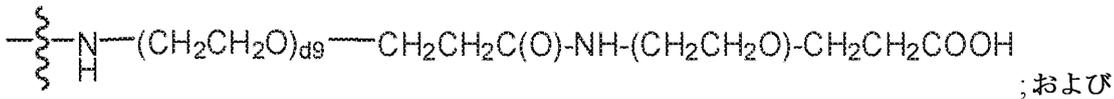


(iii)



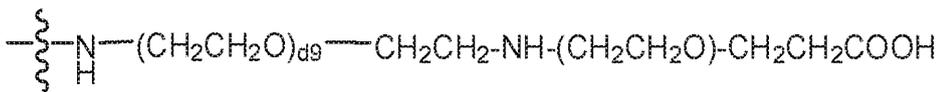
30

(iv)



;および

(v)



40

が挙げられ、式中、



は、多官能性リンカーまたはMAリンカーへの（例えば、MAリンカー中のアミノ酸への）結合の部位を示し、各d9は独立して、4~24、6~24、8~24、10~24、12~24、14~24、または16~24の整数である。

50

## 【0579】

いくつかの実施形態では、 $d_g$  は、約 8、約 12、または約 24 である。

## 【0580】

いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、約 300 Da ~ 約 5 kDa、約 300 Da ~ 約 4 kDa、約 300 Da ~ 約 3 kDa、約 300 Da ~ 約 2 kDa、または約 300 Da ~ 約 1 kDa である。いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、少なくとも 6 つのサブユニット、または少なくとも 8、10、もしくは 12 個のサブユニットを有する。いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、少なくとも 6 つのサブユニット、または少なくとも 8、10、もしくは 12 個であるが 72 個以下のサブユニットを有する。いくつかの実施形態では、PEG ユニットは、少なくとも 6 つのサブユニット、または少なくとも 8、10、もしくは 12 個であるが 36 個以下のサブユニットを有する。

10

## 【0581】

いくつかの実施形態では、好適なポリエチレングリコールは、ポリマー分子の各末端に遊離ヒドロキシ基を有してもよいか、または低級アルキル、例えば、メチル基でエーテル化された 1 つのヒドロキシ基を有してもよい。いくつかの実施形態では、エステル化可能なカルボキシ基を有するポリエチレングリコールの誘導體も、本開示の実施に適している。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは、通常、平均分子量によって特徴付けられるポリマーの混合物として、商標 PEG で市販されている。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは、約 300 ~ 約 5000 の平均分子量を有する。いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは、約 600 ~ 約 1000 の平均分子量を有する。

20

## 【0582】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲート、スキャフォールド、および方法に適している親水基の例は、例えば、US 8,367,065 column 13、US 8,524,696 column 6、WO 2015/057699、および WO 2014/062697 で見ることができ、これらの各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

## 【0583】

システイン操作ターゲティング部分

いくつかの実施形態では、システイン操作ターゲティング部分は、ペプチドリンカーを含むコンジュゲートを、特定の組織、細胞、または細胞内の位置に誘導する。いくつかの実施形態では、システイン操作ターゲティング部分は、操作されたシステインを含む。

30

## 【0584】

いくつかの実施形態では、システイン操作ターゲティング部分は、タンパク質ベースの認識分子 (PBRM) である。

## 【0585】

いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、ペプチドリンカーを含むコンジュゲートを、特定の組織、細胞、または細胞内の位置に誘導する。いくつかの実施形態では、タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを培養物、または生物全体、またはそれら両方に誘導することができる。いずれの場合も、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子には、標的とする細胞 (複数可) の細胞表面上に存在するリガンドがあり、それに有効な特異性、親和性、およびアビディティで結合する。いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを肝臓以外の組織に標的化する。いくつかの実施形態では、タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを肝臓、腎臓、肺、または膵臓などの特定の組織に標的化する。システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを、癌細胞などの標的細胞、例えば、癌細胞などの細胞上に発現される受容体、マトリックス組織、または腫瘍抗原などの癌に関連するタンパク質に標的化することができる。あるいは、腫瘍血管系を含む細胞が標的とされ得る。システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、クッパー細胞とは対照的に、肝臓中の肝細胞への特異的標的化など、

40

50

コンジュゲートの特異的な種類の細胞に誘導することができる。いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを細網内皮系もしくはリンパ系の細胞に、またはマクロファージもしくは好酸球などの専門食細胞に誘導することができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲート自体もまた、特異的標的化を必要としない有効な送達系であり得る。

【0586】

いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、例えば、核、細胞質、またはエンドソームなどの細胞内のある位置に、コンジュゲートを標的化することができる。いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、受容体への細胞結合、または核への細胞質輸送、および核進入またはエンドソームもしくは他の細胞内小胞からの放出を増大させ得る。

10

【0587】

いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、抗体、抗体断片、タンパク質、ペプチド、またはペプチド模倣体である。

【0588】

いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、抗体である。いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、抗体断片である。いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、タンパク質である。いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、ペプチドである。いくつかの実施形態では、システイン

20

【0589】

いくつかの実施形態では、システイン操作抗体または抗体断片は、対応する親抗体または抗体断片（例えば、対応する野生型抗体または抗体断片）の1つ以上のアミノ酸が、システイン（例えば、操作されたシステイン）で置換されている、抗体または抗体断片である。いくつかの実施形態では、親抗体または抗体断片は、野生型または変異であり得る。

【0590】

いくつかの実施形態では、システイン操作抗体または抗体断片は、変異抗体または抗体断片であり得る。いくつかの実施形態では、当技術分野で既知のモノクローナル抗体は、システイン操作抗体を形成するように操作される。いくつかの実施形態では、当技術分野で既知の抗体断片（例えば、Fab抗体断片）は、システイン操作抗体断片（例えば、システイン操作Fab抗体断片）を形成するように操作される。いくつかの実施形態では、Fabの一部位変異は、Fab中に単一のシステイン操作残基をもたらし、一方で、抗体中の一部位変異は、IgG抗体の二量体の性質により、結果として生じる抗体中に2つのシステイン操作アミノ酸を得る。

30

【0591】

いくつかの実施形態では、システイン操作抗体または抗体断片は、その対応する野生型抗体または抗体断片の抗原結合能力を保持する。いくつかの実施形態では、システイン操作抗体または抗体断片は、その対応する野生型抗体または抗体断片に対する1つ以上の抗原に結合することができる。

40

【0592】

いくつかの実施形態では、操作されたシステインは、鎖内または鎖間ジスルフィドユニットの一部ではない。いくつかの実施形態では、操作されたシステインは、求電子官能基と反応する遊離チオール基を含有する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片表面上の操作されたシステイン（例えば、その遊離チオール基）は、チオール反応性基（例えば、マレイミドまたはハロアセチル）を含むリンカー-薬物部分と、抗体または抗体断片のコンジュゲーションを可能にし得る。

【0593】

抗体または抗体断片中の1つ以上の非システインアミノ酸をシステインで置換することは、コンジュゲーションのための利用可能な部位として、1つ以上の操作されたシステイン

50

を作り出し得ることが理解される。いくつかの実施形態では、抗体または抗体断片中の非システインアミノ酸をシステインで置換することによって、反応性チオール基は、抗体または抗体断片のアクセス可能な部位として位置付けられ、抗体または抗体断片を他の部分（例えば、薬物部分またはリンカー - 薬物部分）にコンジュゲートするために、かつ本開示のコンジュゲートを作り出すために使用され得る。いくつかの実施形態では、親抗体または抗体断片の軽鎖のV205（Kabab番号付け）におけるアミノ酸が、システインで置換される。いくつかの実施形態では、システイン操作抗体は、例えば、米国特許第7,521,541号に記載されるように生成され得る。

【0594】

いくつかの実施形態では、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、操作されたシステインを含み、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子は、操作されたシステインのスルフヒドリル基およびリンカー - 薬物部分の官能基を介して共有結合を形成することによって、リンカー - 薬物部分にコンジュゲートされる。

【0595】

いくつかの実施形態では、例示的なシステイン操作抗体、または細胞表面マーカーに対して特異的なFab、Fab2、scFv、もしくはラクダ抗体重鎖断片から得られる抗体としては、5T4、AOC3、ALK、AXL、C242、C4.4a、CA-125、CCL11、CCR5、CD2、CD3、CD4、CD5、CD15、CA15-3、CD18、CD19、CA19-9、CDH6、CD20、CD22、CD23、CD25、CD28、CD30、CD31、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD44v6、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD74、CD79-B、CD80、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD154、CD326、CEA、CEACAM-5、クランピング因子、CTLA-4、CXCR2、EGFR(HER1)、ErbB1、ErbB2、ErbB3、EPCAM、EPhA2、EPhB2、EPhB4、FGFR（すなわち、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4）、FLT3、葉酸受容体、FAP、GD2、GD3、GPNMB、GCC(GUCY2C)、HGF、HER2、HER3、HMI.24、ICAM、ICOS-L、IGF-1受容体、VEGFR1、EphA2、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Crip to、c-KIT、c-MET、ACE、APP、アドレナリン受容体 - ベータ2、クロードイン3、LIV1、LY6E、メソテリン、MUC1、MUC13、NaPi2b、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、RON、ROR1、PD-L1、PD-L2、PTK7、B7-H3、B7-B4、IL-2受容体、IL-4受容体、IL-13受容体、TROP-2、フリズルド-7、インテグリン(4、v3、v5、v6、14、41、47、51、64、IIb<sub>3</sub>インテグリンを含む)、IFN-、IFN-、IgE、IgE、IGF-1受容体、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、インターフェロン受容体、ITGB2(CD18)、LFA-1(CD11a)、L-セレクチン(CD62L)、ムチン、ミオスタチン、NCA-90、NGF、PDGFR、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、Pseudomonas aeruginosa、狂犬病、RANKL、呼吸器合胞体ウイルス、アカゲザル因子、SLAMF7、スフィンゴシン-1-ホスファート、TAG-72、T細胞受容体、テネイシンC、TGF-1、TGF-2、TGF-、TNF-、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR2、ビメンチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0596】

いくつかの実施形態では、システイン操作抗体、または細胞表面マーカーに対して特異的なFab、Fab2、scFv、もしくはラクダ抗体重鎖断片から得られたシステイン操作抗体としては、CA-125、C242、CD3、CD19、CD22、CD25、CD30、CD31、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD54、C

10

20

30

40

50

D 5 6、C D 6 2 E、C D 6 2 P、C D 6 2 L、C D 7 0、C D 1 3 8、C D 1 4 1、C D 3 2 6、C E A、C T L A - 4、E G F R ( H E R 1 )、E r b B 2、E r b B 3、F A P、葉酸受容体、I G F - 1 受容体、G D 3、G P N M B、H G F、H E R 2、V E G F - A、V E G F R 2、V E G F R 1、E p h A 2、E p C A M、5 T 4、T A G - 7 2、テネイシンC、T R P V 1、C F T R、g p N M B、C A 9、C r i p t o、A C E、A P P、P D G F R、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、アドレナリン受容体 - ベータ2、クローディン3、ムチン、M U C 1、N a P i 2 b、B 7 H 3、B 7 H 4、C 4 . 4 a、C E A C A M - 5、M U C 1 3、T R O P - 2、フリズルド - 7、メソテリン、I L - 2 受容体、I L - 4 受容体、I L - 1 3 受容体およびインテグリン ( v 3、v 5、v 6、1 4、4 1、5 1、6 4 インテグリンを含む)、テネイシンC、T R A I L - R 2、およびビメンチンが挙げられる。

10

## 【0597】

例示的なシステイン操作抗体としては、3 F 8、アバゴボマブ、アブシキシマブ ( R E O P R O ( 登録商標 ) )、アダリムマブ ( H U M I R A ( 登録商標 ) )、アデカツムマブ、アフエリモマブ、アフツズマブ、アラシズマブ、A L D 5 1 8、アレムツズマブ ( C A M P A T H ( 登録商標 ) )、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ、アンルキンズマブ、アボリズマブ、アルシツモマブ ( C E A - S C A N )、アセリズマブ、アトリズマブ ( トシリズマブ、アクテムラ、ロアクテムラ )、アトロリムマブ、バピノイズマブ、バシリキシマブ ( S i m u l e c t )、バピツキシマブ、ベクツモマブ ( L Y M P H O S C A N ( 登録商標 ) )、ベリムマブ ( B E N L Y S T A ( 登録商標 ) )、ベンラリズマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ ( S C I N I T I M U N ( 登録商標 ) )、ベバシズマブ ( A V A S T I N ( 登録商標 ) )、ビシロマブ ( F I B R I S C I N T ( 登録商標 ) )、ピバツズマブ、プリナツモマブ、ブレンツキシマブ、ブリアキヌマブ、カナキヌマブ ( I L A R I S )、カンツズマブ、カプロマブ、カツマキソマブ ( R E M O V A B ( 登録商標 ) )、C C 4 9、セデリズマブ、セルトリズマブ、セツキシマブ ( E R B I T U X ( 登録商標 ) )、シタツズマブ、シキスツムマブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブ、コナツムマブ、C R 6 2 6 1、ダセツズマブ、ダクリズマブ ( Z E N A P A X ( 登録商標 ) )、ダラツムマブ、デノスマブ ( P R O L I A ( 登録商標 ) )、デツモマブ、ドルリモマブ、ドルリキシズマブ、エクロメキシマブ、エクリズマブ ( S O L I R I S )、エドバコマブ、エドレコロマブ ( P A N O R E X ( 登録商標 ) )、エファリズマブ ( R A P T I V A ( 登録商標 ) )、エフングマブ ( M Y C O G R A B ( 登録商標 ) )、エロツズマブ、エルシリモマブ、エンリモマブ、エピツモマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ ( R E X O M U N ( 登録商標 ) )、エタラシズマブ ( A B E G R I N ( 登録商標 ) )、エキスピビルマブ、ファノレソマブ ( N E U T R O S P E C ( 登録商標 ) )、ファラリモマブ、ファルレツズマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フィギツムマブ、ホントリズマブ ( H u Z A F )、ホラビルマブ、フレソリムマブ、ガリキシマブ、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲムツズマブ、ギレンツキシマブ、グレンバツムマブ、ゴリムマブ ( S I M P O N I ( 登録商標 ) )、ゴミリキシマブ、イバリズマブ、イブリツモマブ、イゴボマブ ( I N D I M A C I S - 1 2 5 )、イムシロマブ ( M Y O S C I N T ( 登録商標 ) )、インフリキシマブ ( R E M I C A D E ( 登録商標 ) )、インテツムマブ、イノリモマブ、イノツズマブ、イピリムマブ、イラツムマブ、ケリキシマブ、ラベツズマブ ( C E A - C I D E )、レブリキズマブ、レマレソマブ、レルデリムマブ、レキサツムマブ、リビビルマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、ルミリキシマブ、マパツムマブ、マスリモマブ、マツズマブ、メボリズマブ ( B O S A T R I A ( 登録商標 ) )、メテリムマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ、ミツモマブ、モロリムマブ、モタビズマブ ( N U M A X )、ムロモナブ - C D 3 ( O R T H O C L O N E O K T 3 )、ナコロマブ、ナブツモマブ、ナタリズマブ ( T Y S A B R I ( 登録商標 ) )、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネレリモマブ、ニモツズマブ ( T H E R A C I M ( 登録商標 ) )、ノフェツモマブ、オクレリズマブ、オズリモマブ、オフアツムマブ ( A R Z E R R A ( 登録商標 ) )、オララツマブ、オマリズマブ ( X O L A I R ( 登録商標 ) )、オンテシズマブ、オポルツズマブ、オレゴボマブ (

20

30

40

50

OVAREX (登録商標)、オテリキシズマブ、パギバキシマブ、パリビズマブ (SYNAGIS (登録商標))、パニツムマブ (VECTIBIX)、パノバクマブ、パスコリズムマブ、ペムツモマブ (THERAGYN (登録商標))、ベルツズマブ (OMNITARG (登録商標))、ペキセリズムマブ、ピンツモマブ、プリリキシマブ、プリツムマブ、PRO140、ラフィビルマブ、ラムシルマブ、ラニビズマブ (LUCENTIS (登録商標))、ラキシバクマブ、レガビルマブ、レスリズムマブ、リロツムマブ、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標))、ロバツムマブ、ロンタリズムマブ、ロベリズムマブ (LEUKARREST (登録商標))、ルプリズマブ (ANTOVA (登録商標))、サツモマブペンデチド、セビルマブ、シプロツズマブ、シファリムマブ、シルツキシマブ、シプリズマブ、ソラネズマブ、ソネブシズマブ、ソんツズマブ、スタムルマブ、スレソマブ (LEUKOSCAN (登録商標))、タカツズマブ (AFP-CIDE (登録商標))、テトラキセタン、タドシズマブ、タリズムマブ、タネズマブ、タブリツモマブパプトキス、テフィバズマブ (AUREXIS (登録商標))、テリモマブ、テナツモマブ、テネリキシマブ、テプリズマブ、TGN1412、チシリムマブ (トレメリムマブ)、チガツズマブ、TNX-650、トシリズムマブ (アトリズムマブ、ACTEMRA (登録商標))、トラリズムマブ、トシツモマブ (BEXXAR (登録商標))、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標))、トレメリムマブ、ツコツズマブ、ツビルマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ (STELERA (登録商標))、バパリキシマブ、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリモマブ、ビシリズマブ (NUVION (登録商標))、ボロシキシマブ (HUMASPECT (登録商標))、ボツムマブ、ザルツムマブ (HuMEX-EGFr)、ザノリムマブ (HuMAX-CD4)、ジラリムマブ、およびゾリモマブが挙げられる。

#### 【0598】

いくつかの実施形態では、システイン操作抗体は、5T4、CA-125、CEA、CDH6、CD3、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD40、CD44、CD51、CTLA-4、CEACAM5、EpCAM、HER2、EGFR (HER1)、FAP、葉酸受容体、GCC (GUCY2C)、HGF、インテグリン  $\alpha$  3、インテグリン  $\alpha$  5 1、IGF-1受容体、GD3、GPNMB、ムチン、LIV1、LY6E、メソテリン、MUC1、MUC13、PTK7、ホスファチジルセリン、前立腺癌細胞、PDGFR、TAG-72、テネイシンC、TRAIL-R2、VEGF-A、およびVEGF2についての細胞表面マーカーに誘導される。この実施形態では、抗体は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アラシズマブ、アルツモマブ、アナツモマブ、アルシツモマブ、バピツキシマブ、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標))、ピバツズマブ、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブ、カンツズマブ、カツマキソマブ、カプロマブ、セツキシマブ、シタツズマブ、クリバツズマブ、コナツムマブ、ダセツズマブ、エドレコロマブ、エブラツズマブ、エルツマキソマブ、エトラシズマブ、ファルレツズマブ、フィギツムマブ、ゲムツズマブ、グレンバツムマブ、イブリツモマブ、イゴボマブ、インテツムマブ、イノツズマブ、ラベツズマブ、レキサツムマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、マツズマブ、ミツモマブ、ナブツモマブ、エスタフェナトキス、ネシツムマブ、オボルツズマブ、オレゴボマブ、パニツムマブ、ペムツモマブ、ベルツズマブ、プリツムマブ、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標))、リロツムマブ、ロバツムマブ、サツモマブ、シプロツズマブ、タブリツモマブ、テナツモマブ、テナツモマブ、チシリムマブ (トレメリムマブ)、チガツズマブ、トラスツズマブ (HERCEPTIN (登録商標))、トシツモマブ、トレメリムマブ、ツコツズマブ、セルモロイキン、ボロシキシマブ、およびザルツムマブである。

#### 【0599】

特定の実施形態では、HER2について、細胞表面マーカーに誘導されるシステイン操作抗体は、ベルツズマブまたはトラスツズマブであり、EGFR (HER1) について、抗体は、セツキシマブまたはパニツムマブであり、CD20について、抗体はリツキシマブであり、VEGF-Aについて、抗体はベバシズマブであり、CD-22について、抗体

は、エブラツズマブまたはベルツズマブであり、C E A について、抗体はラベツズマブである。

【0600】

例示的なシステイン操作ペプチドまたはペプチド模倣体としては、インテグリンターゲットペプチド(RGDペプチド)、LHRH受容体ターゲットペプチド、Erbb2(HER2)受容体ターゲットペプチド、前立腺特異的膜結合抗原(PSMA)ターゲットペプチド、リポタンパク質受容体LRP1ターゲットペプチド、ApoEタンパク質由来ペプチド、ApoAタンパク質ペプチド、ソマトスタチン受容体ターゲットペプチド、クロロトキシン由来ペプチド、およびボンベシンが挙げられる。

【0601】

いくつかの実施形態では、システイン操作ペプチドまたはペプチド模倣体は、LHRH受容体ターゲットペプチドおよびErbb2(HER2)受容体ターゲットペプチドである。

【0602】

例示的なシステイン操作タンパク質には、インスリン、トランスフェリン、フィブリノーゲン断片、トロンボスポンジン、クローディン、アポタンパク質E、アフィボディ分子、例えば、ABY-025、アンキリン反復タンパク質、アンキリン様反復タンパク質、および合成ペプチドが含まれる。

【0603】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質-薬物コンジュゲートは、以下の細胞表面マーカーとの組み合わせで、広域細胞毒を含む：HER2について、例えば、ベルツズマブまたはトラスツズマブ；EGFRについて、例えば、セツキシマブおよびパニツムマブ；CEAについて、例えば、ラベツズマブ；CD20について、例えば、リツキシマブ；VEGF-Aについて、例えば、ベバシズマブ；またはCD-22について、例えば、エブラツズマブまたはベルツズマブ。

【0604】

いくつかの実施形態では、本開示において使用されるシステイン操作タンパク質-薬物コンジュゲートまたはシステイン操作タンパク質コンジュゲートは、2個以上のシステインが操作されたタンパク質ベースの認識分子の組み合わせ、例えば、腫瘍細胞上のEGF受容体(EGFR)ならびにT細胞上のCD3およびCD28に誘導される二重特異性抗体の組み合わせ；Fab、Fab2、scFv、またはラクダ抗体重鎖断片由来の抗体と、ペプチドまたはペプチド模倣体との組み合わせ；Fab、Fab2、scFv、またはラクダ抗体重鎖断片由来の抗体と、タンパク質との組み合わせ；2つの二重特異性抗体、例えば、CD3-CD19およびCD28-CD22二重特異性抗体の組み合わせを含む。

【0605】

いくつかの実施形態では、本開示において使用されるシステインが操作されたタンパク質-薬物コンジュゲートまたはシステインが操作されたタンパク質コンジュゲートは、抗原に対する抗体であるタンパク質ベースの認識分子、例えば、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、エブラツズマブ、ベルツズマブ、ラベツズマブ、B7-H4、B7-H3、CA125、CDH6、CD33、CXCR2、CEACAM5、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、GCC(GUCY2C)、HER2、LIV1、LY6E、Napi2b、c-Met、メソテリン、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、PTK7、c-Kit、MUC1、MUC13、および5T4を含む。

【0606】

いくつかの実施形態では、本開示のシステインが操作されたタンパク質-薬物コンジュゲートまたはシステインが操作されたタンパク質コンジュゲートは、5T4に対する抗体、例えば、ヒト化抗5T4 scFvFc抗体である、タンパク質ベースの認識分子を含む。

【0607】

好適な5T4ターゲットペプチドまたは免疫グロブリンの例としては、市販されてい

10

20

30

40

50

るか、または特許もしくは非特許文献、例えば、US 8,044,178、US 8,309,094、US 7,514,546、EP 1036091 (TroVax (商標)として市販、Oxford Biomedica)、EP 2368914 A1、WO 2013041687 A1 (Amgen)、US 2010/0173382、およびP. Sappara, et al., Mol. Cancer Ther. 2013, 12:38-47に記載されたものが挙げられる。抗5T4抗体は、2013年9月13日に出願された米国仮出願第61/877,439号および2013年6月17日に出願された米国仮出願第61/835,858号に開示されている。特許文献および科学刊行物の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

#### 【0608】

本明細書で使用される場合、「5T4抗原結合部分」という用語は、5T4抗原に選択的に結合することができるポリペプチド配列を指す。例示的なコンジュゲートにおいて、5T4抗原結合部分は、一般に、抗5T4抗体から操作された単鎖scFv-Fc形態を含む。単鎖可変断片(scFv-Fc)は、リンカーペプチドで連結され、かつ、抗体のヒンジ領域ならびにCH2およびCH3領域を含むFc領域にさらに連結された、免疫グロブリンの重鎖(VH)および軽鎖(VL)の可変領域の融合タンパク質である(互いのまたは他のペプチド配列との抗体部分の任意のそのような組み合わせは、本明細書において「免疫融合」分子と称されることがある)。そのようなscFvFc分子内で、scFv部分は、リンカーペプチドによってFc部分のN末端にC末端で連結され得る。

#### 【0609】

いくつかの実施形態では、本開示のシステインが操作されたタンパク質-薬物コンジュゲートまたはシステインが操作されたタンパク質コンジュゲートは、Her-2またはNapi2b抗体である、タンパク質ベースの認識分子を含む。

#### 【0610】

例えば、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドに適したシステイン操作Her-2抗体は、アミノ酸配列FTFSYSMN(配列番号25)を含む可変重鎖相補性決定領域1(CDRH1)、アミノ酸配列YISSSSSTIYYADSVKG(配列番号26)を含む可変重鎖相補性決定領域2(CDRH2)、アミノ酸配列GGHGYFDL(配列番号27)を含む可変重鎖相補性決定領域3(CDRH3)、アミノ酸配列RASQSVSSSYLA(配列番号28)を含む可変軽鎖相補性決定領域1(CDR L1)、アミノ酸配列GASSRAT(配列番号21)を含む可変軽鎖相補性決定領域2(CDR L2)、およびアミノ酸配列QQYHHSPLT(配列番号29)を含む可変軽鎖相補性決定領域3(CDR L3)を含む(例えば、2107年8月22日に発行されたUS 9,738,720を参照のこと)。

#### 【0611】

例えば、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドに適したシステイン操作Napi2b抗体は、アミノ酸配列SASQDIGNFLN(配列番号8)を含む可変軽鎖相補性決定領域1(CDR L1)、アミノ酸配列YTSLSYS(配列番号9)を含む可変軽鎖相補性決定領域2(CDR L2)、アミノ酸配列QQYSKLP L T(配列番号10)を含む可変軽鎖相補性決定領域3(CDR L3)、アミノ酸配列GYTF TGYNIH(配列番号5)を含む可変重鎖相補性決定領域1(CDRH1)、アミノ酸配列AIYPGN G D T S Y K Q K F R G(配列番号6)を含む可変重鎖相補性決定領域2(CDRH2)、およびアミノ酸配列GETARATFA Y(配列番号7)を含む可変重鎖相補性決定領域3(CDRH3)を含む(例えば、2017年3月13日に出願された同時係属出願US 15/457,574を参照のこと)。

#### 【0612】

システイン操作PBRM-薬物コンジュゲート

いくつかの実施形態では、本開示のコンジュゲートは、Dの1つ以上の出現を含み、ここで、Dは、治療剤、例えば薬物であり、Dの1つ以上の出現は、同じであっても異なってもよい。

10

20

30

40

50

## 【0613】

いくつかの実施形態では、(例えば、軽鎖V205Cにおける)システイン操作PBRMの操作されたシステインの1つ以上の出現は、リンカー-薬物部分に結合され、ここで、システイン操作PBRMの1つ以上の出現は、同じであっても異なってもよい。いくつかの実施形態では、Dの1つ以上の出現を含む1つ以上のリンカー-薬物部分は、1つのシステイン操作PBRM(例えば、システイン操作抗体)に連結されている。

## 【0614】

いくつかの実施形態では、Dは、(a)アウリスタチン化合物、(b)カリケアマイシン化合物、(c)デュオカルマイシン化合物、(d)SN38、(e)ピロロベンゾジアゼピン、(f)ピンカ化合物、(g)ツブリシン化合物、(h)非天然カンプトテシン化合物、(i)マイタンシノイド化合物、(j)DNA結合薬、(k)キナーゼ阻害剤、(l)MEK阻害剤、(m)KSP阻害剤、(n)トポイソメラーゼ阻害剤、(o)DNAアルキル化薬、(p)RNAポリメラーゼ、(q)PARP阻害剤、(r)NAMPT阻害剤、(s)トポイソメラーゼ阻害剤、(t)タンパク質合成阻害剤、(u)DNA結合薬、(v)DNA挿入薬、または(w)免疫調節化合物である。

10

## 【0615】

いくつかの実施形態では、Dは、(a)アウリスタチン化合物、(b)カリケアマイシン化合物、(c)デュオカルマイシン化合物、(d)トポイソメラーゼ阻害剤、(e)ピロロベンゾジアゼピン化合物、(f)ピンカ化合物、(g)タンパク質合成阻害剤、(h)RNAポリメラーゼ阻害剤、(i)チューブリン結合化合物、もしくは(j)NAMPT阻害剤、またはそれらのアナログである。

20

## 【0616】

いくつかの実施形態では、Dは、(a)アウリスタチン化合物、(b)カリケアマイシン化合物、(c)デュオカルマイシン化合物、(d)カンプトテシン化合物、(e)ピロロベンゾジアゼピン化合物、もしくは(f)ピンカ化合物、またはそれらのアナログである。

## 【0617】

いくつかの実施形態では、アウリスタチン化合物は、アウリスタチン、ドラスタチン、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)、モノメチルアウリスタチンF(MMAF)、アウリスタチンF、AF-HPA、MMA-HPA、またはフェニレンジアミン(AFP)である。

30

## 【0618】

いくつかの実施形態では、デュオカルマイシンまたはそのアナログは、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、デュオカルマイシンD、デュオカルマイシンSA、CC-1065、アドゼレシン、ビゼレシン、またはカルゼレシンである。

## 【0619】

いくつかの実施形態では、カンプトテシン化合物は、カンプトテシン、CPT-11(イリノテカン)、SN-38、またはトポテカンである。

## 【0620】

いくつかの実施形態では、ピロロベンゾジアゼピン化合物は、ピロロベンゾジアゼピン単量体、対称ピロロベンゾジアゼピン二量体、または非対称ピロロベンゾジアゼピン二量体である。

40

## 【0621】

本開示のPBRM-薬物コンジュゲートは、約40kDa以上(例えば、約60kDa以上、約80kDa以上、約100kDa以上、約120kDa以上、約140kDa以上、約160kDa以上、約180kDa以上、もしくは約200kDa以上、または約40~200kDa、約40~180kDa、約40~140kDa、約60~200kDa、約60~180kDa、約60~140kDa、約80~200kDa、約80~180kDa、約80~140kDa、約100~200kDa、約100~180kDa

50

、もしくは約 100 ~ 140 kDa) の分子量を有するシステイン操作 PBRM を含む。

【0622】

いくつかの実施形態では、システイン操作 PBRM は、約 40 kDa 以上 (例えば、約 60 kDa 以上、約 80 kDa 以上、約 100 kDa 以上、約 120 kDa 以上、約 140 kDa 以上、約 160 kDa 以上、約 180 kDa 以上、もしくは 200 kDa 以上、または約 40 ~ 200 kDa、約 40 ~ 180 kDa、約 40 ~ 140 kDa、約 60 ~ 200 kDa、約 60 ~ 180 kDa、約 60 ~ 140 kDa、約 80 ~ 200 kDa、約 80 ~ 180 kDa、約 80 ~ 140 kDa、約 100 ~ 200 kDa、約 100 ~ 180 kDa、もしくは約 100 ~ 140 kDa) の分子量を有し、かつスルフヒドリル (すなわち、-SH またはチオール) 基を有する。

10

【0623】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作 PBRM との間に形成されるスルフィド結合の総数 (または結合点の総数) は、10 以下 (例えば、2 以下) である。

【0624】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作 PBRM は、約 40 kDa 以上 (例えば、約 60 kDa 以上、約 80 kDa 以上、約 100 kDa 以上、約 120 kDa 以上、約 140 kDa 以上、約 160 kDa 以上、もしくは約 180 kDa 以上、または約 40 ~ 200 kDa、約 40 ~ 180 kDa、約 40 ~ 140 kDa、約 60 ~ 200 kDa、約 60 ~ 180 kDa、約 60 ~ 140 kDa、約 80 ~ 200 kDa、約 80 ~ 180 kDa、約 80 ~ 140 kDa、約 100 ~ 200 kDa、約 100 ~ 180 kDa、もしくは約 100 ~ 140 kDa) の分子量を有する。

20

【0625】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作 PBRM は、約 40 kDa ~ 約 200 kDa の分子量を有する。

【0626】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作 PBRM は、約 40 kDa ~ 約 80 kDa の分子量を有する。

【0627】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作 PBRM は、40 kDa ~ 200 kDa の分子量を有する。

30

【0628】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRM は、40 kDa ~ 80 kDa の分子量を有する。

【0629】

いくつかの実施形態では、この分子量範囲内のシステイン操作 PBRM としては、例えば、抗体断片、例えば、Fab など挙げられるが、これらに限定されない。

【0630】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作 PBRM は、約 60 kDa ~ 約 120 kDa の分子量を有する。

40

【0631】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作 PBRM は、60 kDa ~ 120 kDa の分子量を有する。

【0632】

いくつかの実施形態では、この分子量範囲内の PBRM としては、例えば、ラクダ科のもの、Fab2、scFvFc など挙げられるが、これらに限定されない。

【0633】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作 PBRM は、約 140 kDa ~ 約 180 kDa の分子量を有する。

50

## 【0634】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作PBRMは、140kDa ~ 180kDaの分子量を有する。

## 【0635】

いくつかの実施形態では、この分子量範囲内のPBRMとしては、例えば完全長抗体、例えば、IgG、IgMが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0636】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるこれらのシステイン操作ターゲティングリガンド、リンカー、および薬物またはプロドラッグ断片は、例えば、開示される技術および方法に従って、集合して本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドになることができる。本開示の治療およびターゲティングコンジュゲート、ならびにそれらの製造方法を、非限定的な例として下記に説明する。

10

## 【0637】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、2以下である。

## 【0638】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、2である。

## 【0639】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、1である。

20

## 【0640】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、4以下である。

## 【0641】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、4である。

## 【0642】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、3である。

30

## 【0643】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、6以下である。

## 【0644】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、6である。

## 【0645】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とシステイン操作PBRMとの間に形成されるスルフィド結合の総数（または結合点の総数）は、5である。

## 【0646】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMとの間の比率は、約1 : 1 ~ 約2 : 1である。

40

## 【0647】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMとの間の比率は、約1 : 1 ~ 約4 : 1である。

## 【0648】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMとの間の比率は、約1 : 1 ~ 約6 : 1である。

## 【0649】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分とPBRMとの間の比率は、約2 : 1 ~ 約

50

4 : 1 である。

【 0 6 5 0 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M との間の比率は、約 2 : 1 ~ 約 6 : 1 である。

【 0 6 5 1 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分と P B R M との間の比率は、約 4 : 1 ~ 約 6 : 1 である。

【 0 6 5 2 】

いくつかの実施形態では、本開示はまた、少なくとも 2 つの部分を含むリンカー - 薬物部分に関し、ここで、各部分は、P B R M 中の軽鎖 V 2 0 5 C におけるチオール基にコンジュゲートして、システイン操作タンパク質 - リンカー - 薬物コンジュゲートを形成することができる。

10

【 0 6 5 3 】

いくつかの実施形態では、P B R M の 1 つ以上の操作されたシステインの 1 つ以上のチオール基は、タンパク質を還元することによって生成される。P B R M の 1 つ以上の操作されたシステインの 1 つ以上の遊離チオールは、次いで、操作されたシステイン由来のチオール基にコンジュゲートすることができる 1 つ以上のリンカー - 薬物部分と反応して、システイン操作 P B R M をリンカー - 薬物部分にコンジュゲートし得る。いくつかの実施形態では、システイン操作 P B R M に連結された少なくとも 2 つの部分は、マレイミド基である。

20

【 0 6 5 4 】

いくつかの実施形態では、システイン操作抗体は、D T T ( C l e i l a n d 試薬、ジチオトレイトール) または T C E P ( トリス ( 2 - カルボキシエチル ) ホスフィン塩酸塩 ) などの還元剤を用いた処理によって、リンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションのために活性化され得る。いくつかの実施形態では、完全長のシステイン操作モノクローナル抗体は、過剰な T C E P で還元されて、ジスルフィド結合 ( 例えば、新たに生成された操作されたシステインと対応する親抗体中に存在するシステインとの間の ) を還元して、抗体の還元形態を得ることができる。対になったシステイン残基間の鎖間ジスルフィド結合は、部分酸化条件、例えば、希釈硫酸銅水溶液 ( C u S O 4 ) または当技術分野において既知の他の酸化剤の下で実施され得る。そのような弱い部分酸化ステップは、高い忠実度で鎖内ジスルフィドを効率的に形成することを可能にし得る。新たに生成され、かつ対になっていない操作されたシステインは、リンカー - 薬物部分と反応して本開示の抗体コンジュゲートを形成するために利用可能なままであり得る。いくつかの実施形態では、システイン操作抗体 - 薬物コンジュゲートを形成するために、過剰なリンカー - 薬物部分が付加され、過剰なリンカー - 薬物中間体および他の不純物を除去するために、コンジュゲーション混合物は生成される。

30

【 0 6 5 5 】

いくつかの実施形態では、コンジュゲーションのために使用される、システイン操作 P B R M 中の操作されたシステインの遊離チオール基は、天然タンパク質の軽鎖 V 2 0 5 C ( K a b a t 番号付け ) におけるシステイン残基に由来する。

40

【 0 6 5 6 】

いくつかの実施形態では、リンカー - 薬物部分のコンジュゲーティングについて、システイン操作 P B R M は、4 0 k D a 以上 ( 例えば、6 0 k D a 以上、8 0 k D a 以上、または 1 0 0 k D a 以上、1 2 0 k D a 以上、1 4 0 k D a 以上、1 6 0 k D a 以上、または 1 8 0 k D a 以上 ) の分子量を有する。いくつかの実施形態では、1 つのリンカー - 薬物部分当たりのシステイン操作 P B R M の比率は、約 1 : 1 ~ 約 1 : 6、約 1 : 1 ~ 約 1 : 5、約 1 : 1 ~ 約 1 : 4、約 1 : 1 ~ 約 1 : 3、または約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 である。

【 0 6 5 7 】

この分子量範囲内の P B R M としては、例えば、完全長抗体、例えば、I g G、I g M が挙げられるが、これらに限定されない。

50

## 【0658】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、システイン操作PBRMは、60kDa ~ 120kDaの分子量を有する。いくつかの実施形態では、1つのリンカー - 薬物部分当たりのPBRMの比率は、約1 : 1 ~ 約1 : 6、約1 : 1 ~ 約1 : 5、1 : 1 ~ 1 : 4、約1 : 1 ~ 約1 : 3、または約1 : 1 ~ 約1 : 2である。

## 【0659】

この分子量範囲内のシステイン操作PBRMとしては、例えば、抗体断片、例えば、Fab2、scFv、およびラクダ科のものが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0660】

いくつかの実施形態では、1つ以上のリンカー - 薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRMは、40kDa ~ 80kDaの分子量を有する。いくつかの実施形態では、1つのリンカー - 薬物部分当たりのPBRMの比率は、約1 : 1 ~ 約1 : 6、約1 : 1 ~ 約1 : 5、約1 : 1 ~ 約1 : 4、約1 : 1 ~ 約1 : 3、または約1 : 1 ~ 約1 : 2である。

10

## 【0661】

いくつかの実施形態では、この分子量範囲内のシステイン操作PBRMとしては、例えば、抗体断片、例えば、Fabが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0662】

いくつかの実施形態では、本開示は、システインが操作されたタンパク質ベースの認識分子(PBRM)および治療剤(D)のいずれかまたは両方とコンジュゲートするために有用なスキャフォールド、例えば、本明細書に開示される式(II) ~ (XXIX)のいずれかのスキャフォールドを特徴とする。

20

## 【0663】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される薬物担持スキャフォールド(すなわち、システイン操作PBRMへの連結なし)は各々、典型的には、1の多分散指数(PDI)を有する。

## 【0664】

本明細書に開示されるコンジュゲートおよびスキャフォールドは、広範囲な透析濾過によって精製され得る(すなわち、任意の出発物質の除去)。必要に応じて、サイズ排除クロマトグラフィーによる追加の精製が、いかなる凝集したコンジュゲートも除去するために行われ得る。一般に、精製されたコンジュゲートは、典型的には、SECによって決定される場合に5%未満(例えば、2%w/w未満)の凝集したコンジュゲート、RP-HPLCによって決定される場合に0.5%未満(例えば、0.1%w/w未満)の遊離(コンジュゲートされていない)薬物、SECによって決定される場合に1%未満の薬物担持ペプチド含有スキャフォールド、およびHIC-HPLCによって決定される場合に2%未満(例えば、1%w/w未満)のコンジュゲートされていないシステイン操作PBRMを含有する。

30

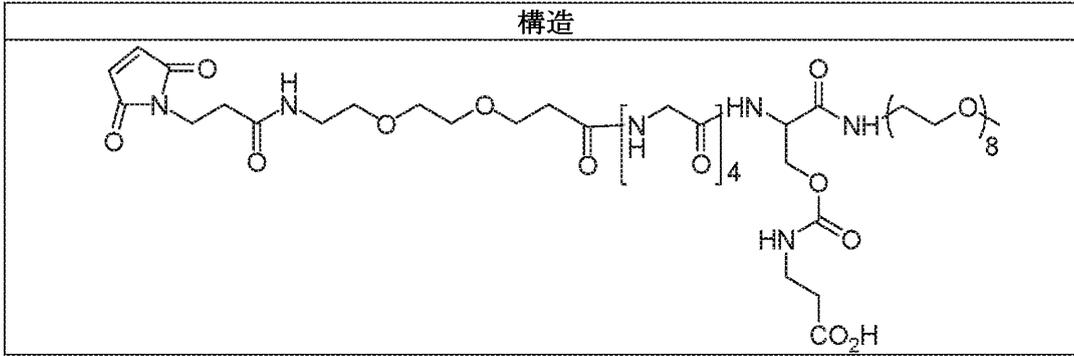
## 【0665】

下記表BおよびCはそれぞれ、本開示の薬物担持ペプチド含有スキャフォールドおよびコンジュゲートの例を提供する。

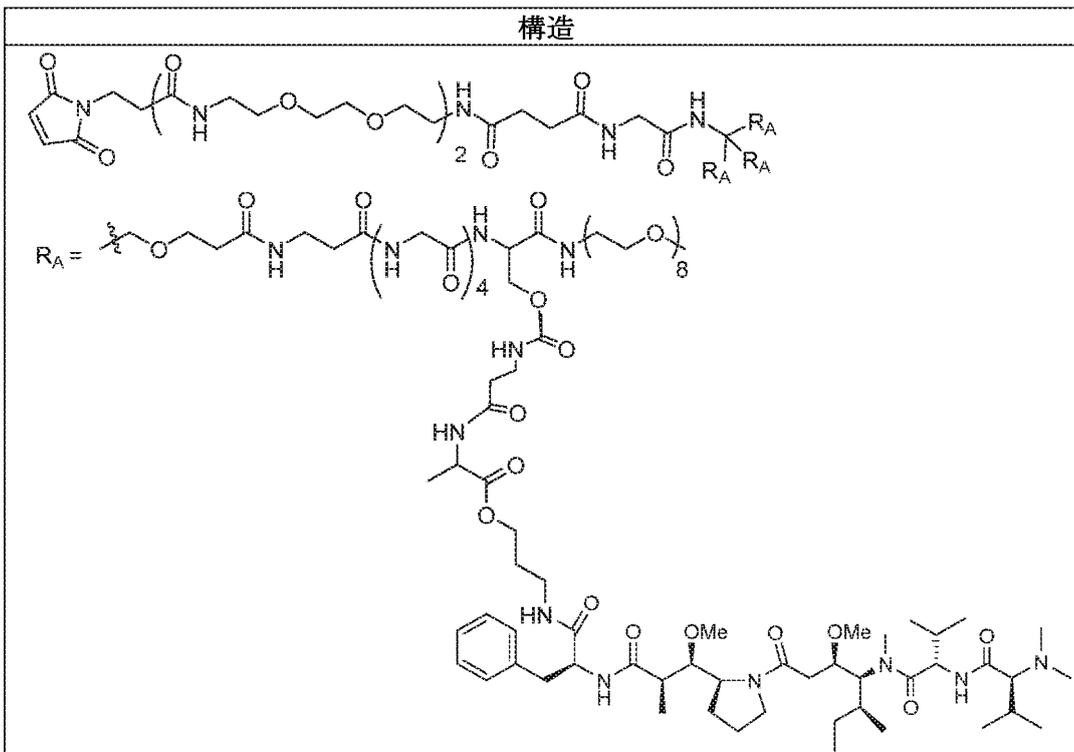
40

## 【0666】

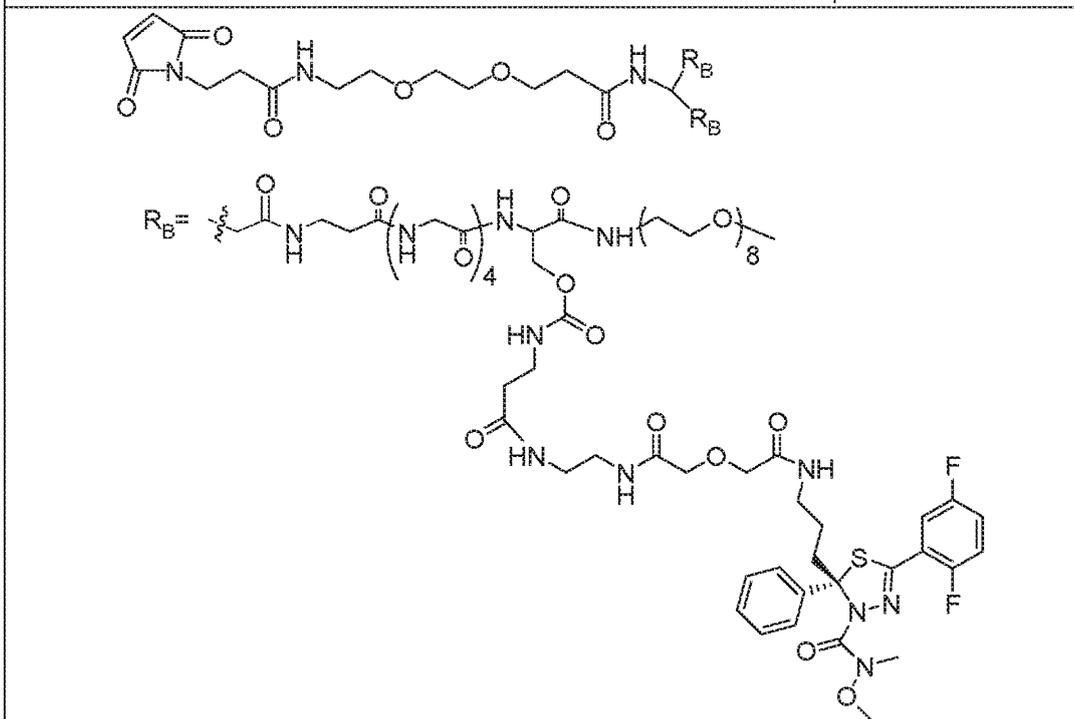
(表B)



10



20



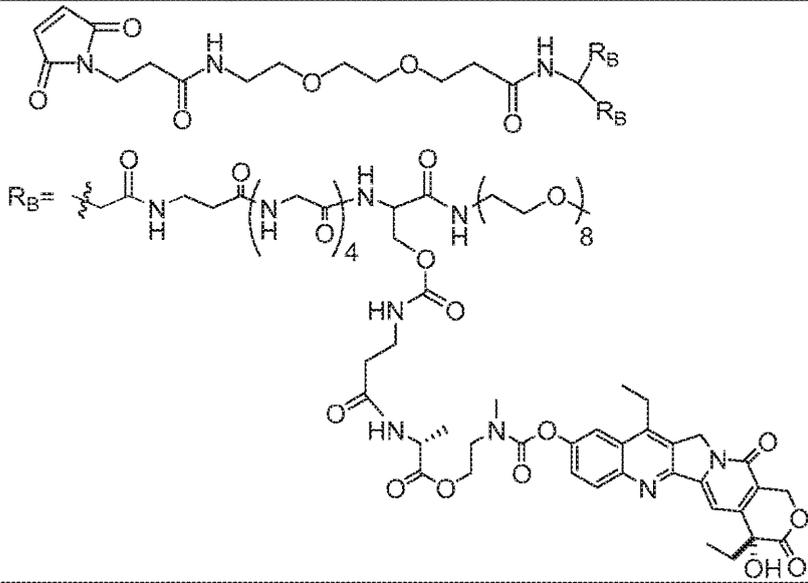
30

40

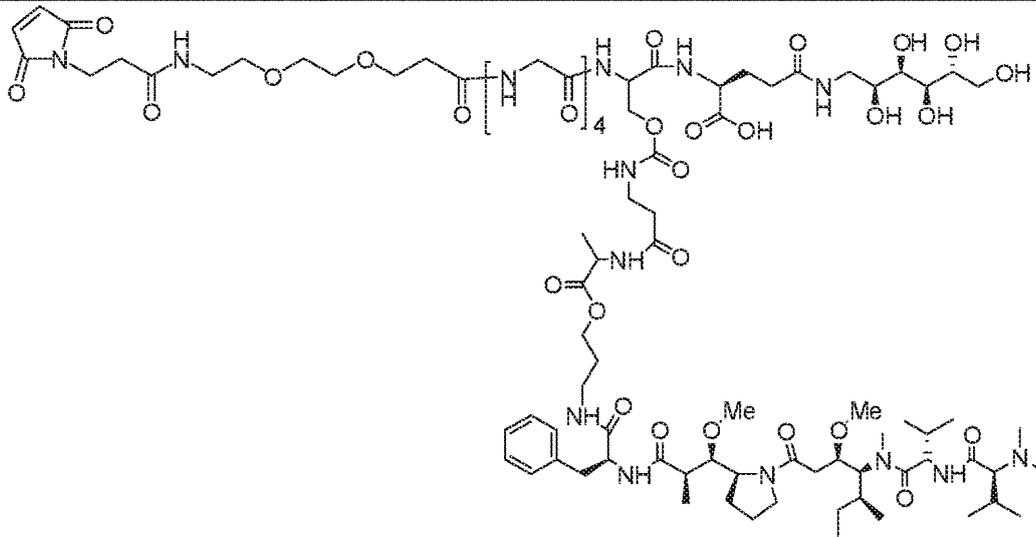
50



構造



10



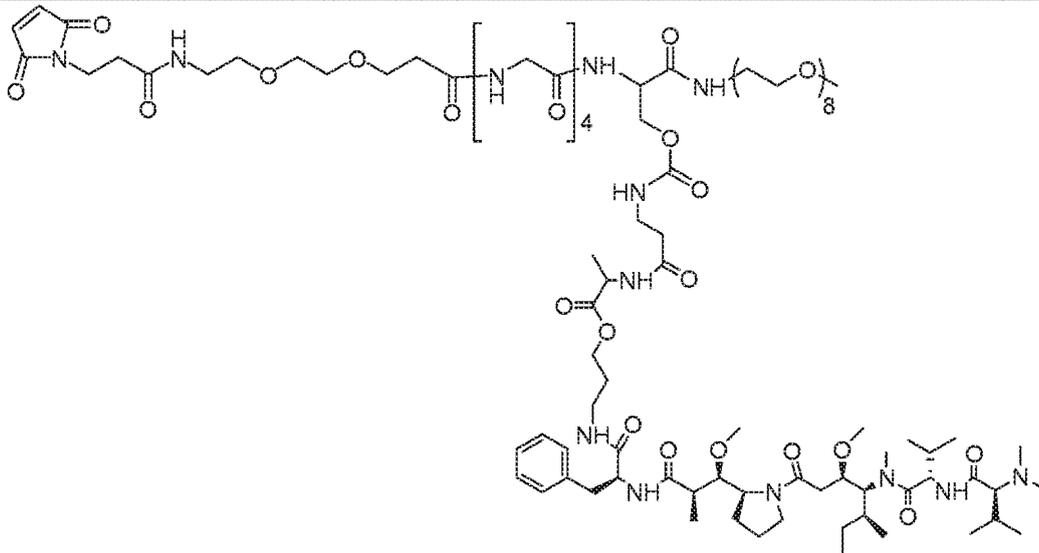
20

30

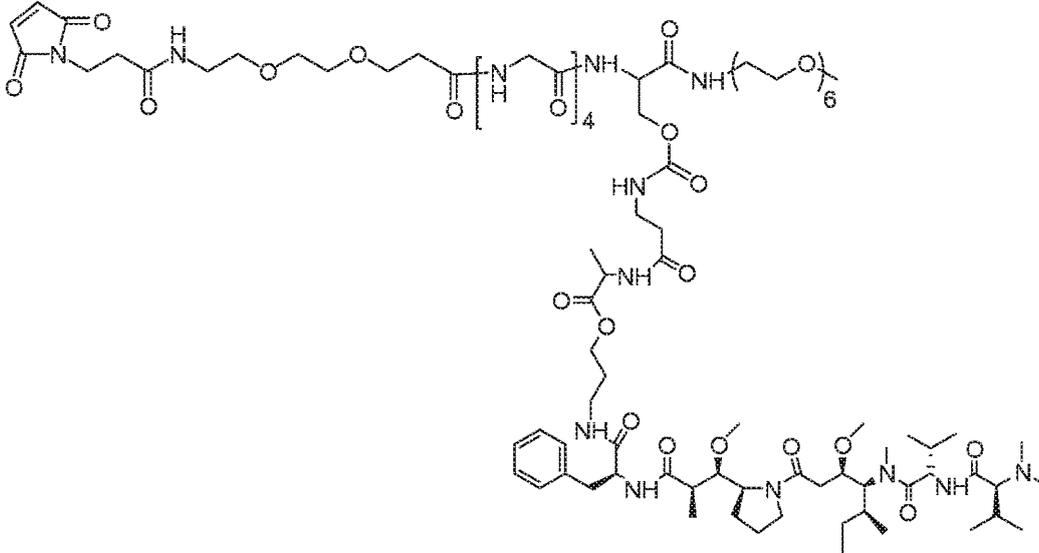
40

50

構造



10



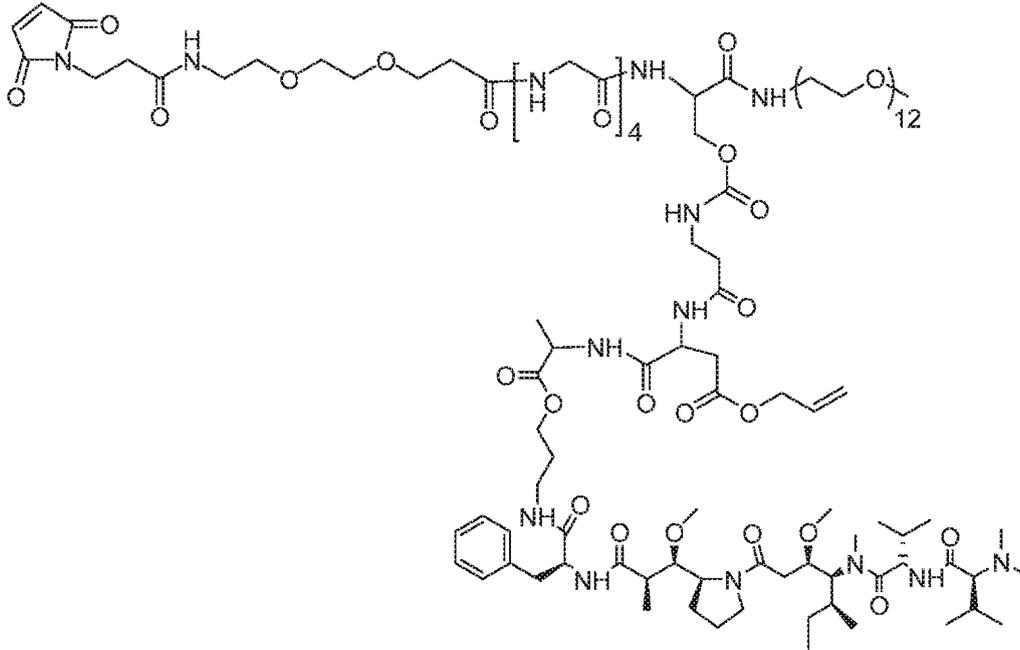
20

30

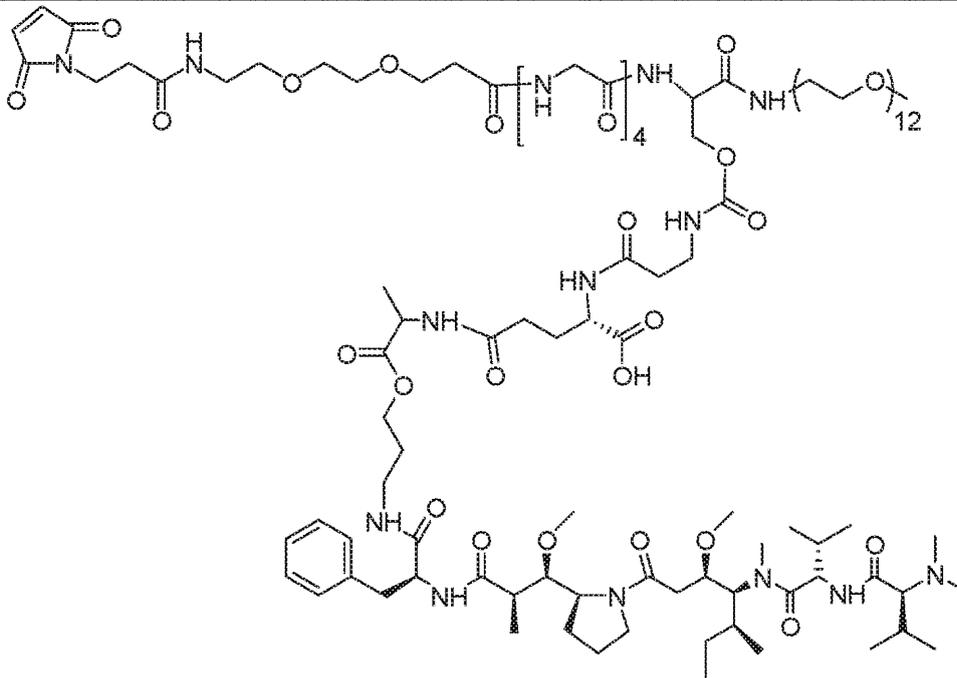
40

50

構造



10



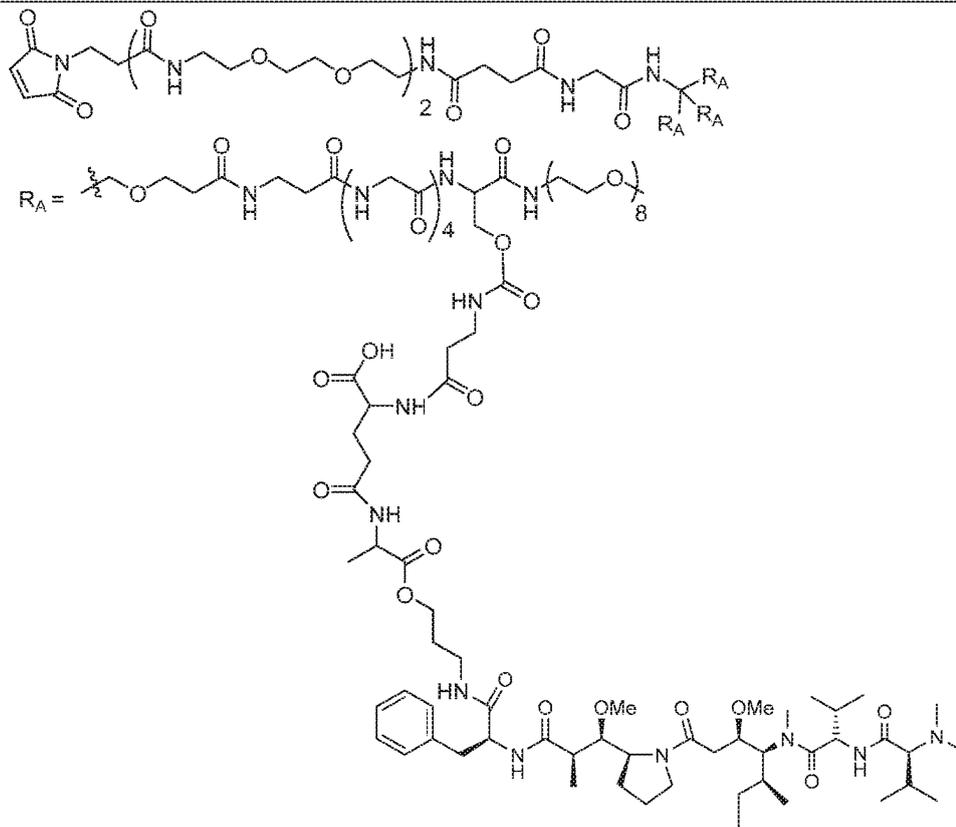
20

30

40

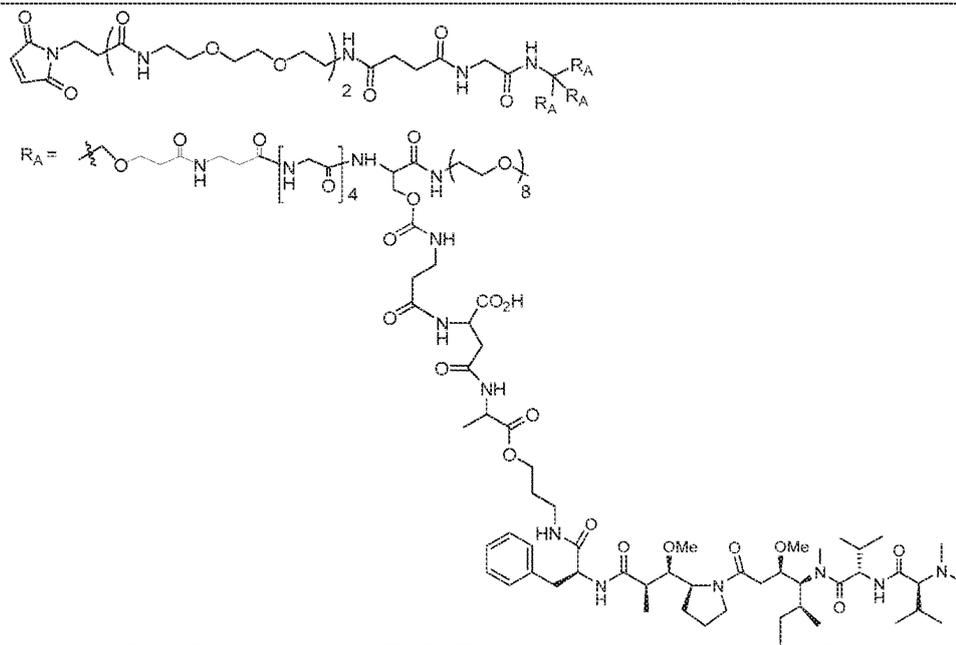
50

構造



10

20

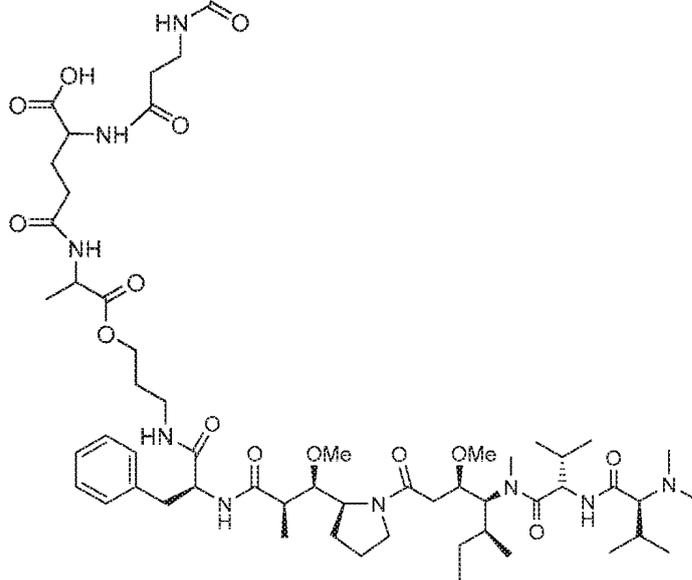
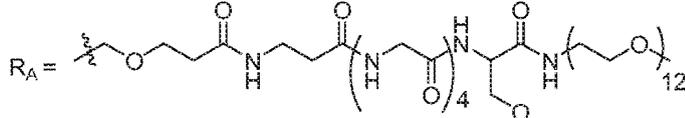
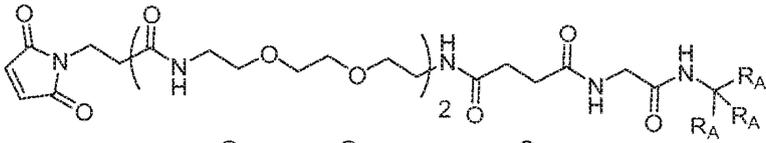


30

40

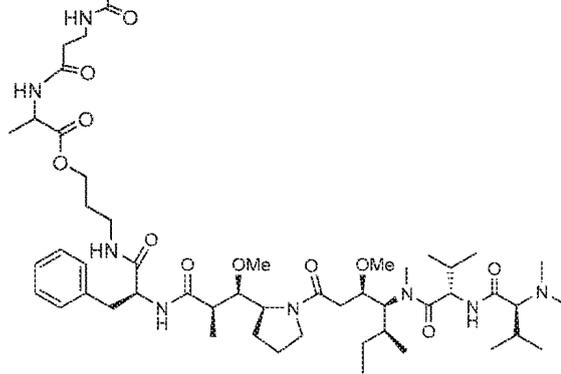
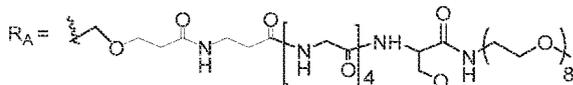
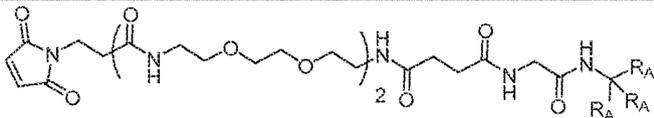
50

構造



10

20

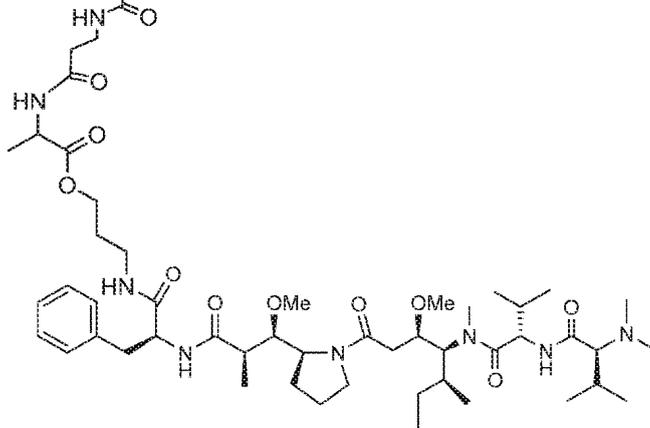
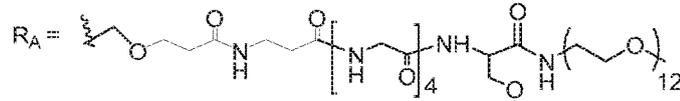
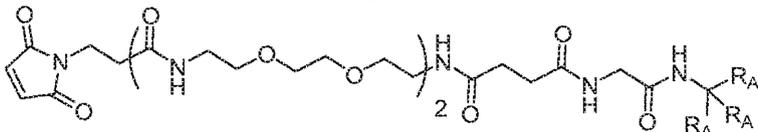


30

40

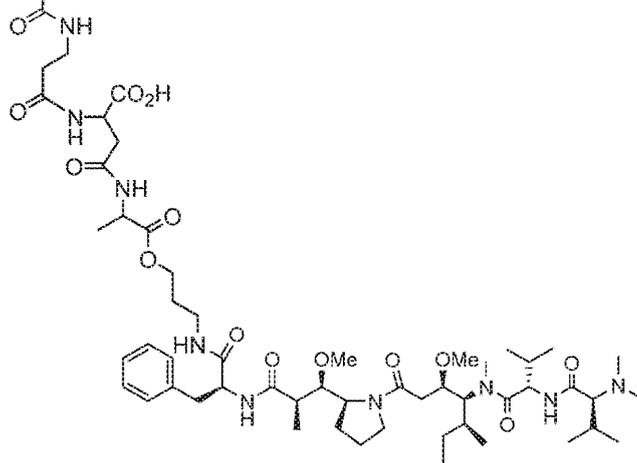
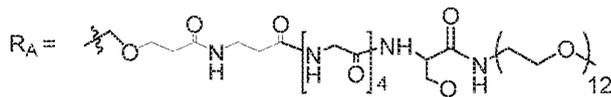
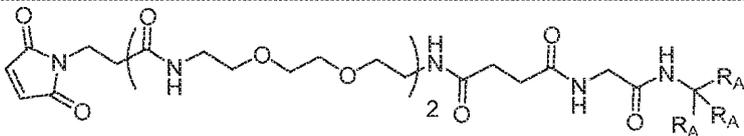
50

構造



10

20

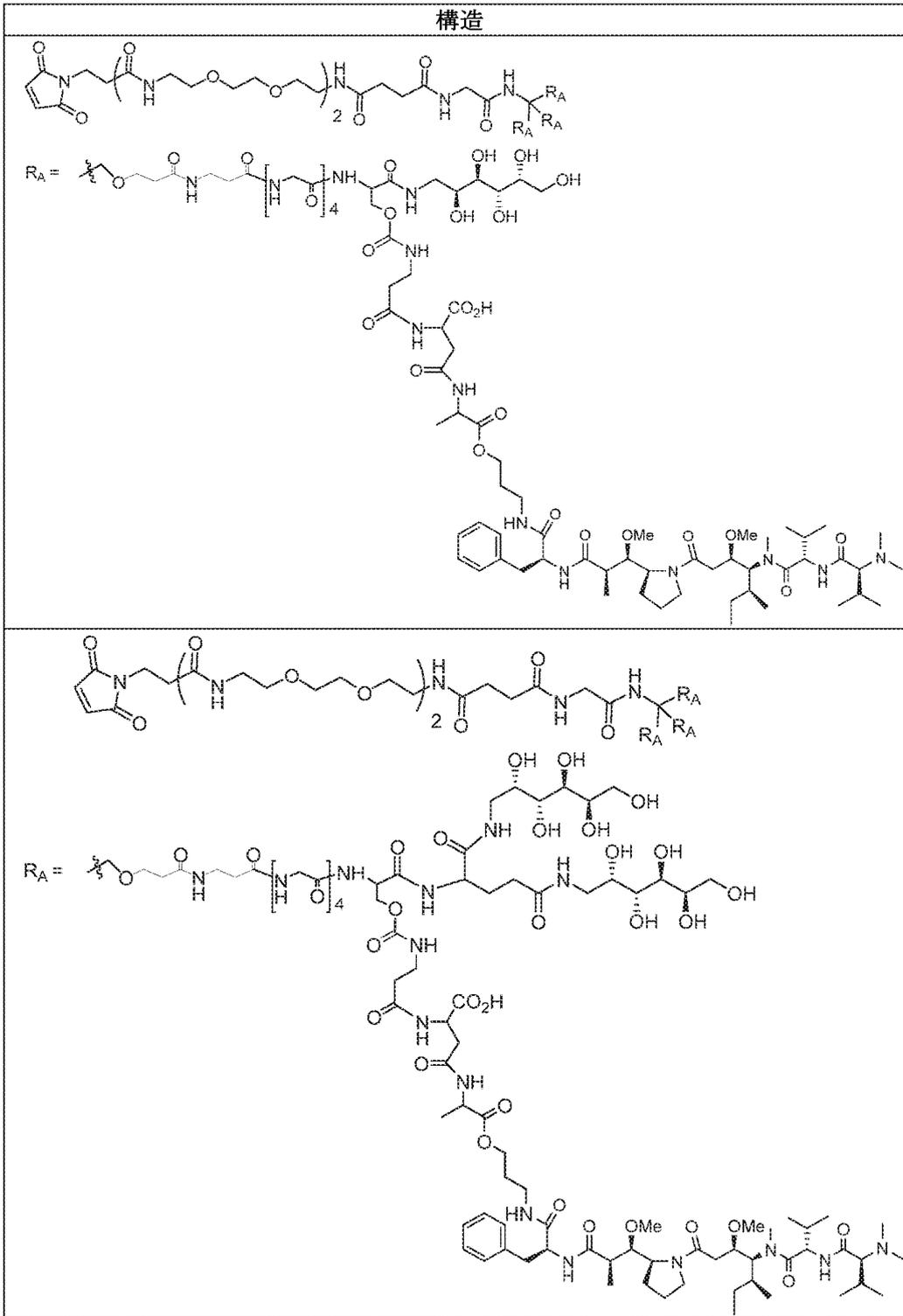


30

40

50



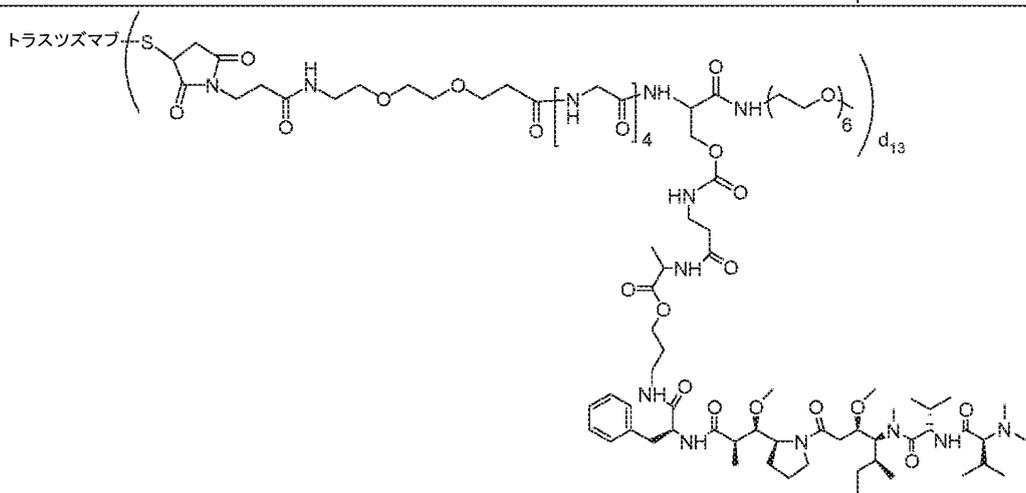
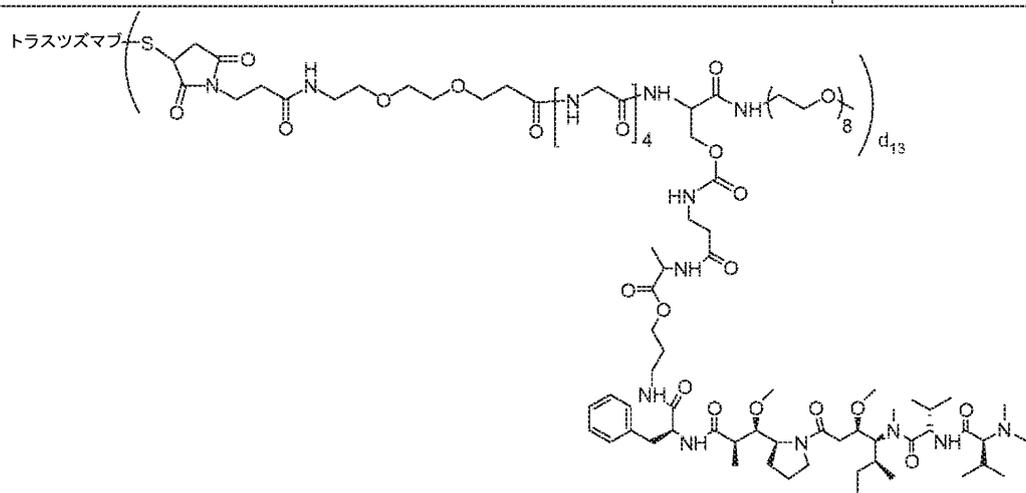
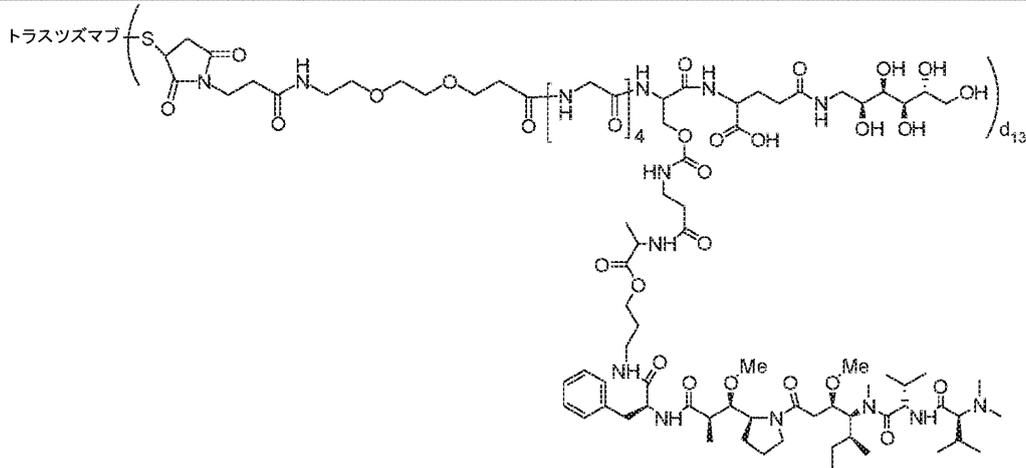


【 0 6 6 7 】  
( 表 C )





構造



10

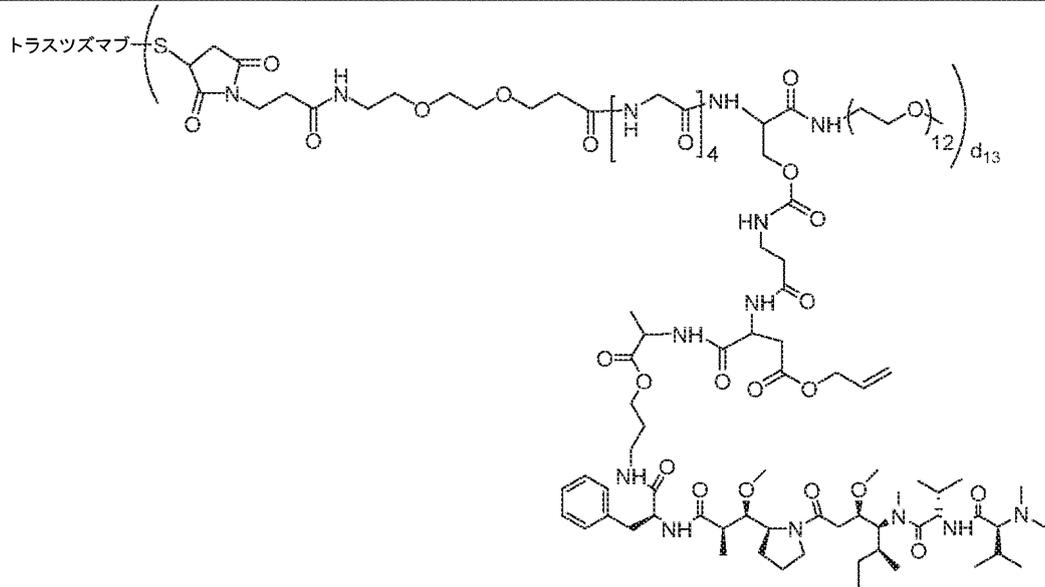
20

30

40

50

構造



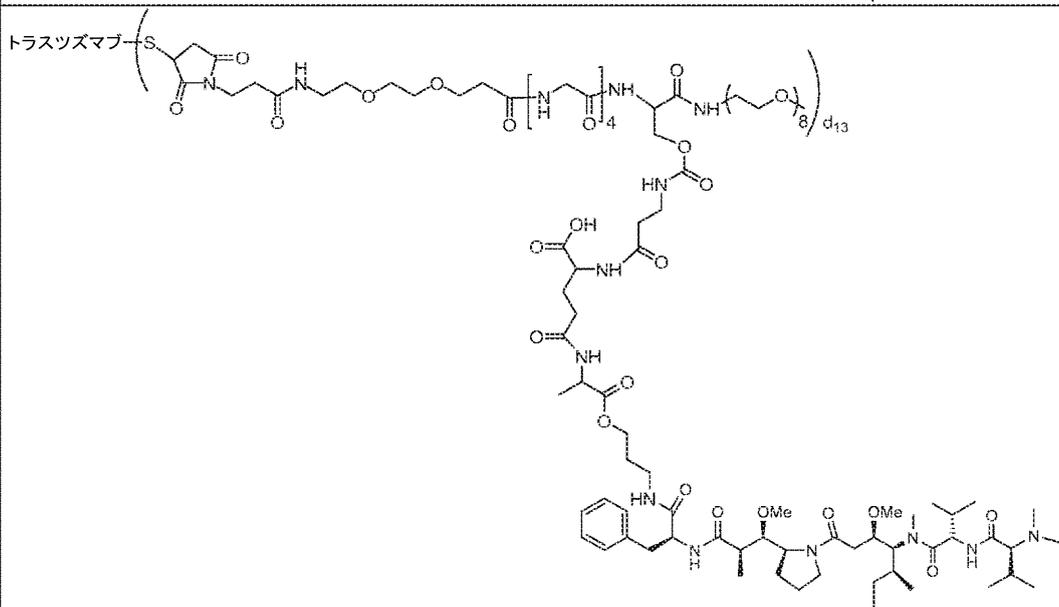
10

20

30

40

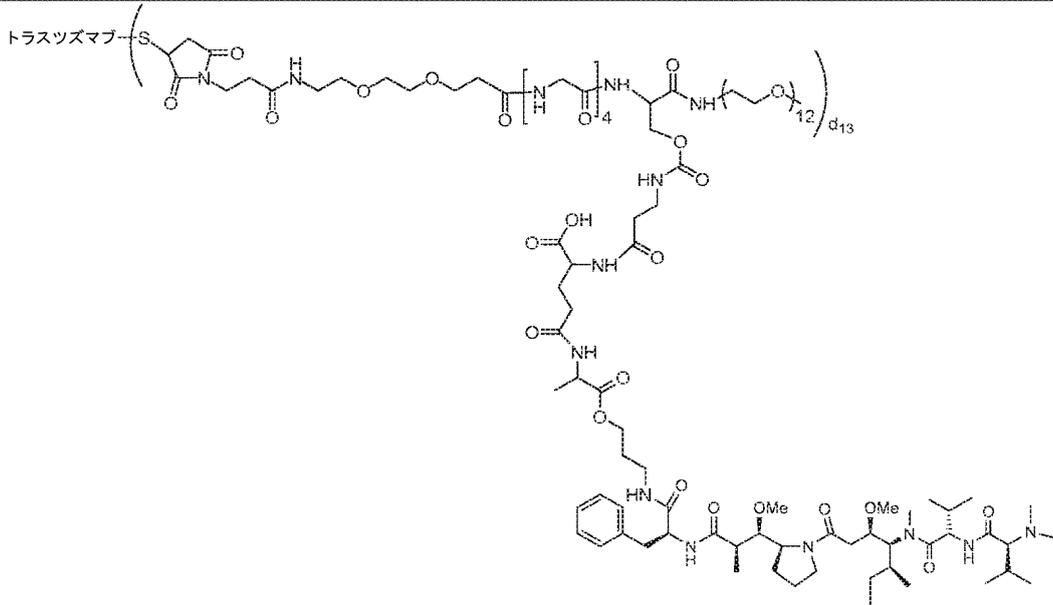
50



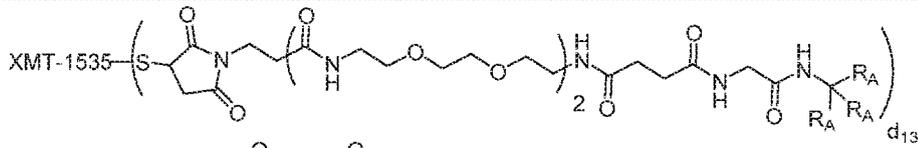
40

50

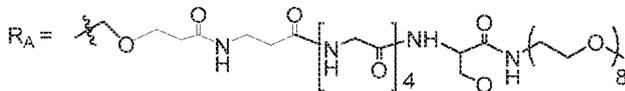
構造



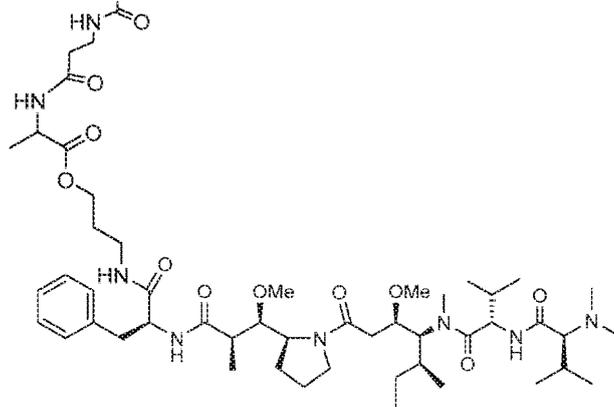
10



20

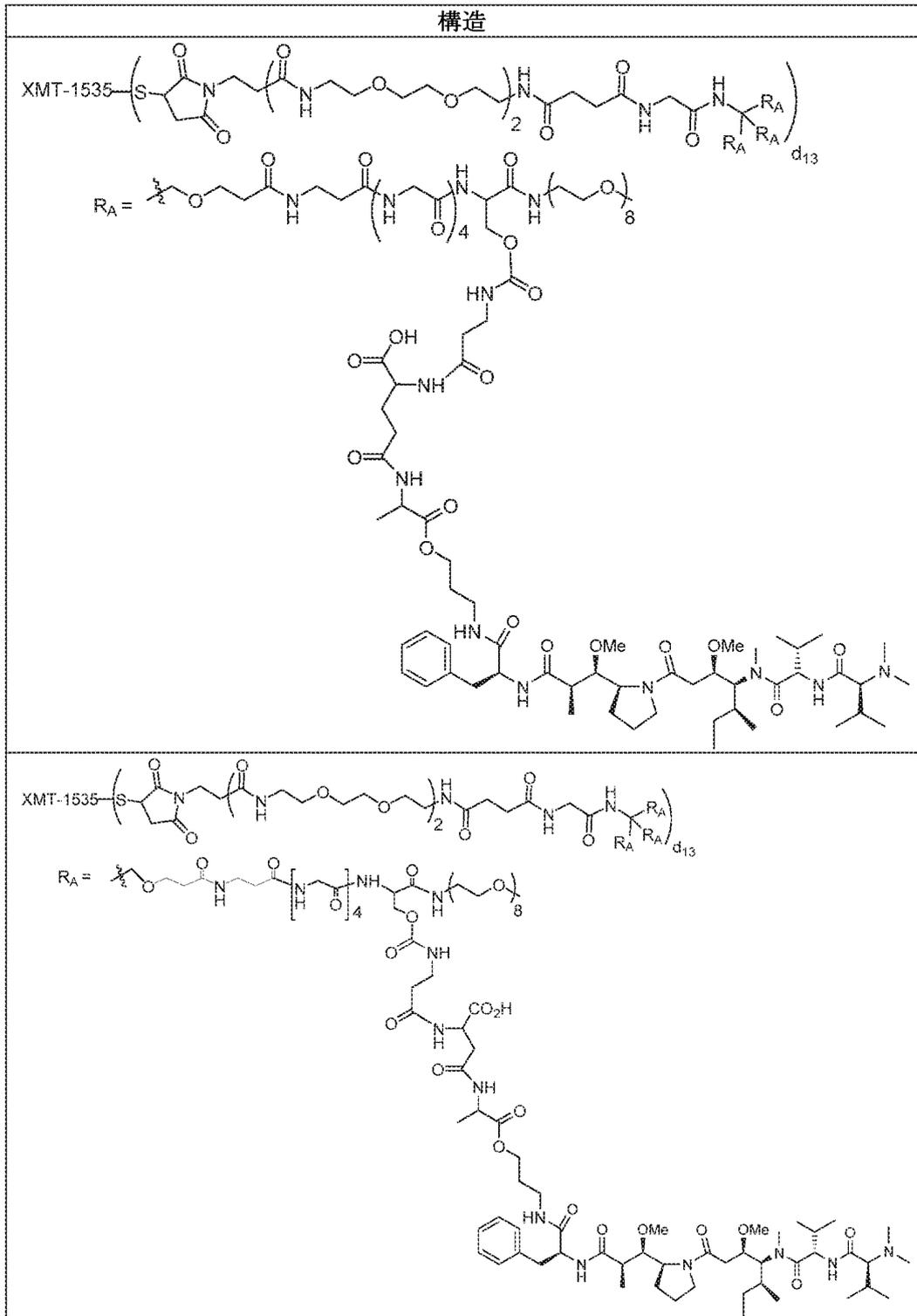


30



40

50



10

20

30

40

50

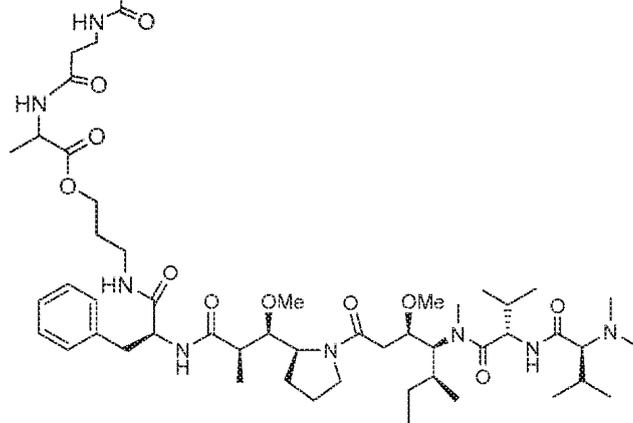
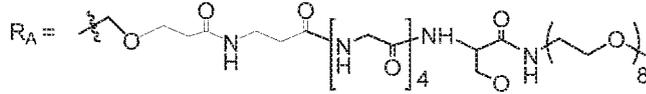
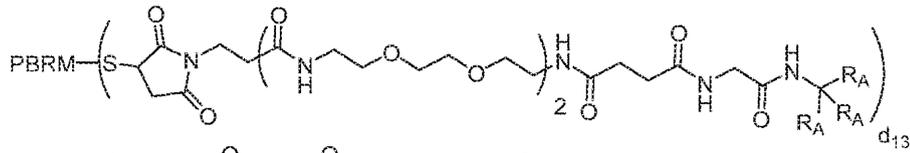




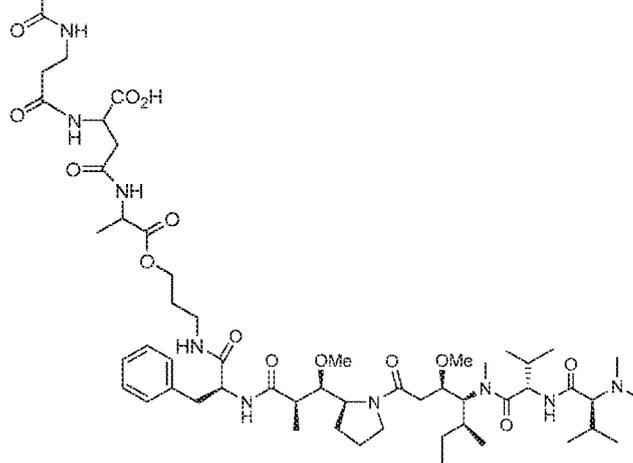
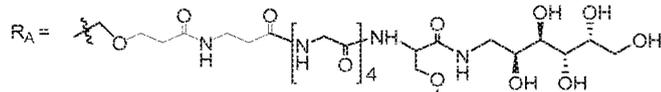
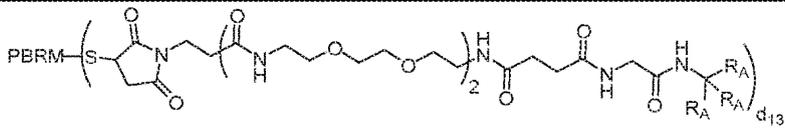




## 構造



10



20

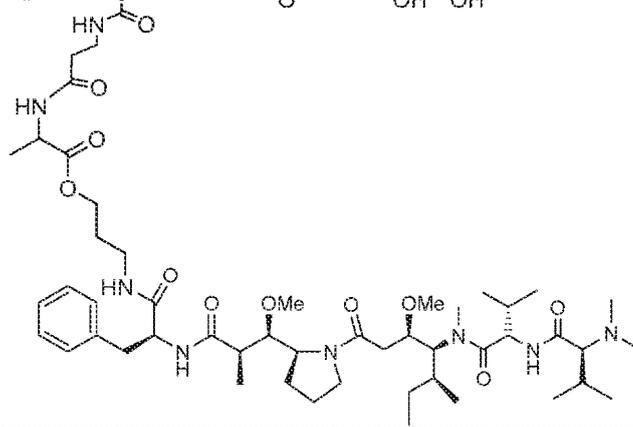
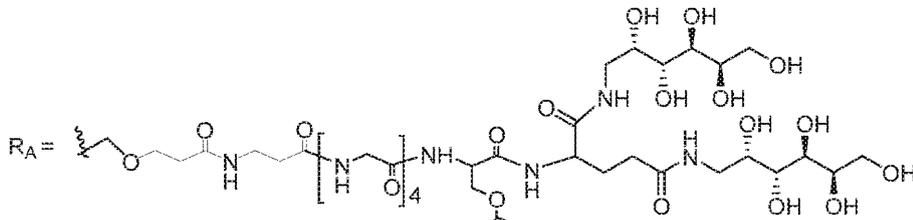
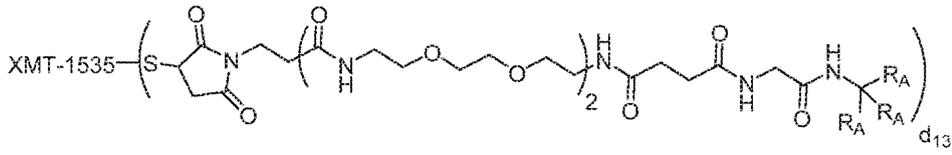
30

40

50



構造



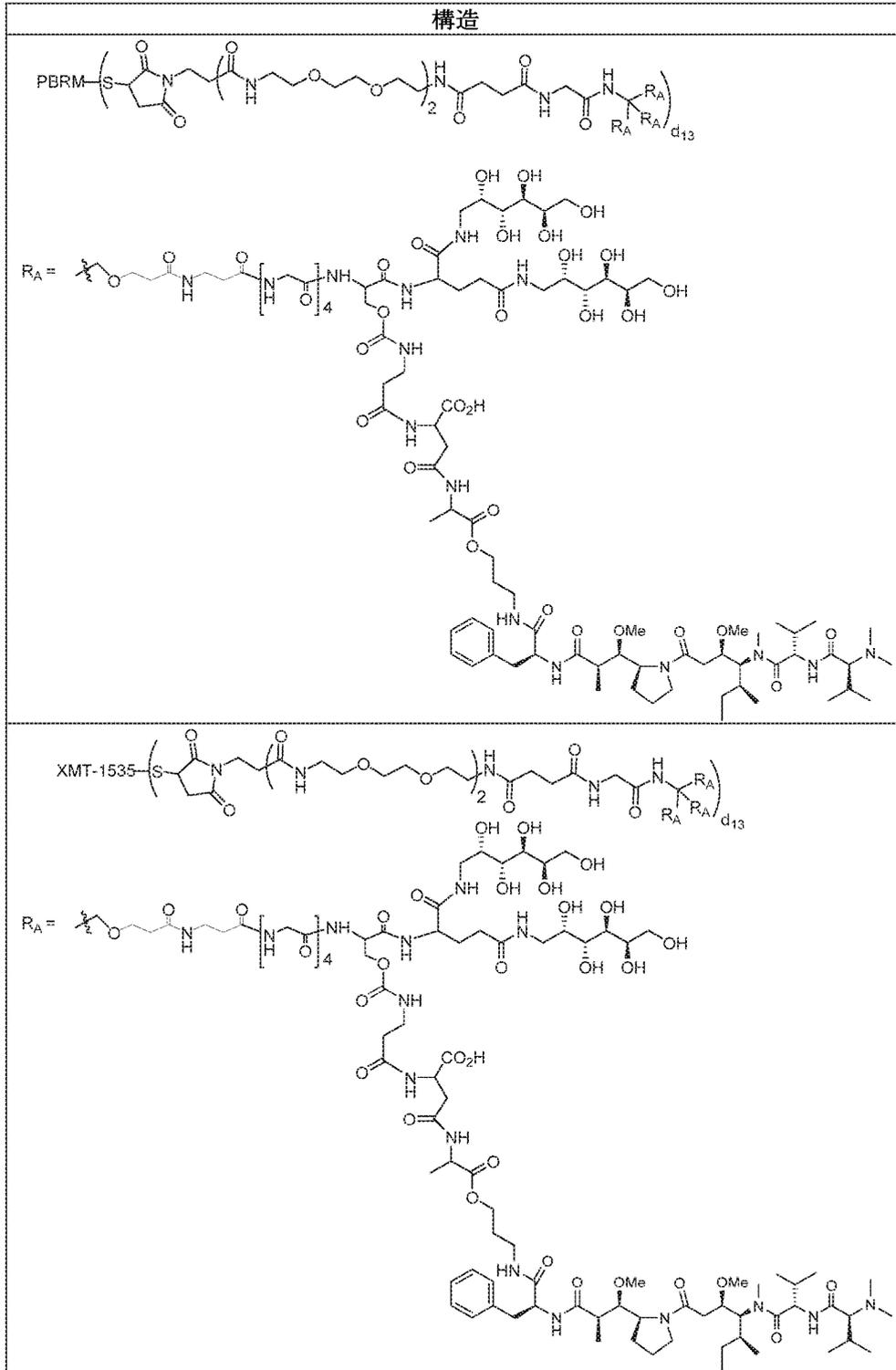
10

20

30

40

50



10

20

30

40

## 【 0 6 6 8 】

XMT - 1535 の配列および構造が、PCT 出願第 PCT / US 2017 / 022155 号および米国出願第 15 / 457, 574 号において見ることができ、これらの全内容は、参照により本明細書に組み込まれることが理解される。

## 【 0 6 6 9 】

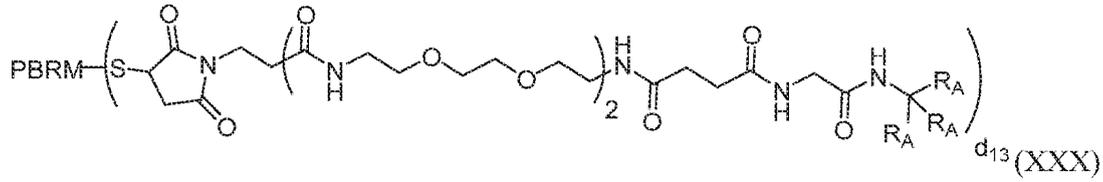
いくつかの実施形態では、PBRM は、トラスツズマブである。いくつかの実施形態では、PBRM は、XMT - 1535 である。

## 【 0 6 7 0 】

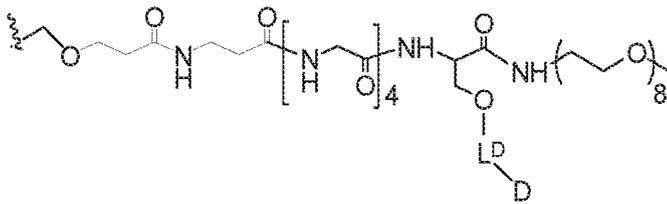
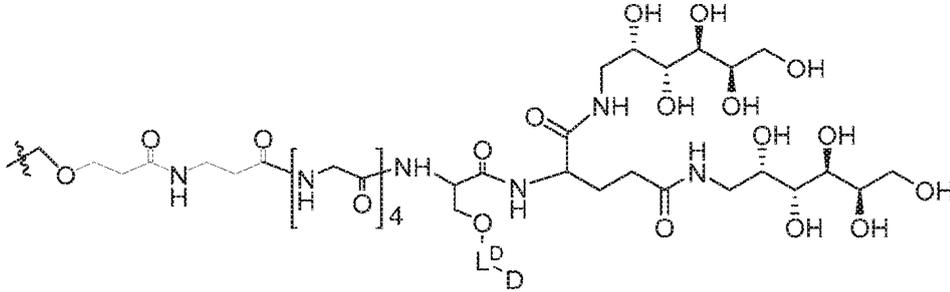
いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 ( X X

50

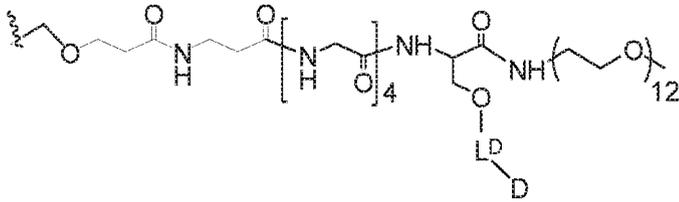
X) のコンジュゲートであり、



式中、各 R<sub>A</sub> は、



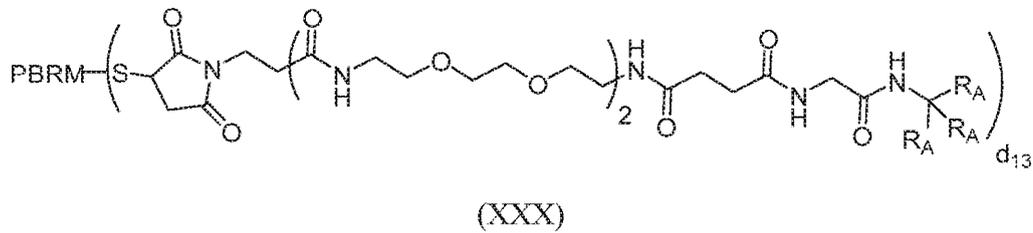
, または



である。

【0671】

他の実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 (XXX) のコンジュゲートであり、



式中、各 R<sub>A</sub> は、

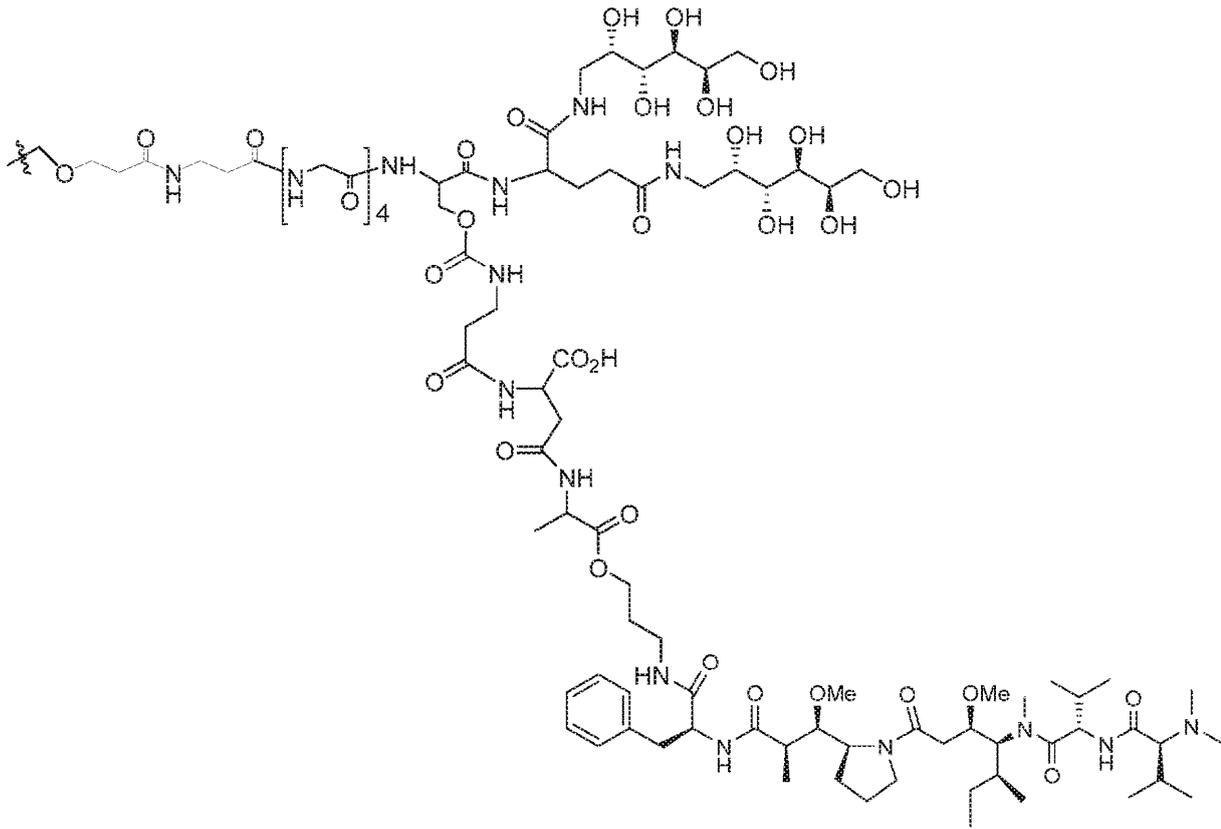
10

20

30

40

50



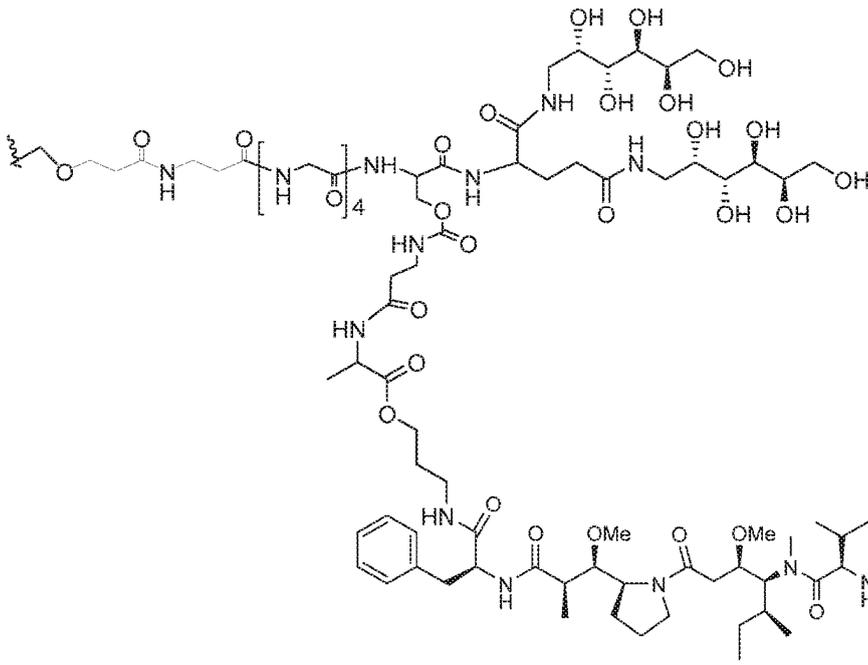
10

20

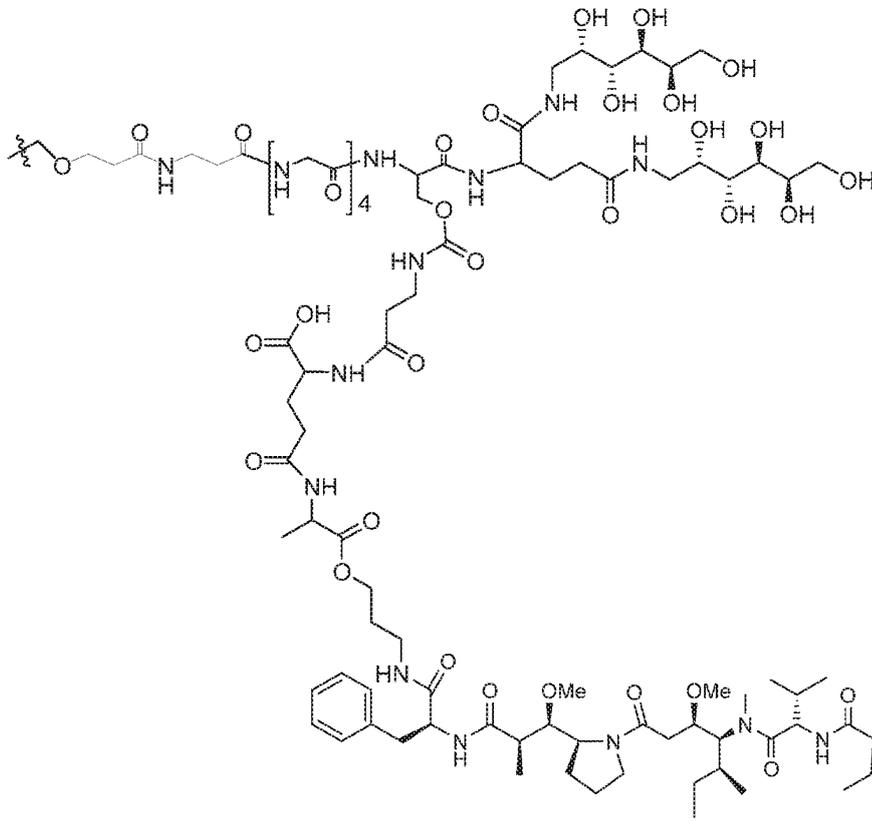
30

40

50



10



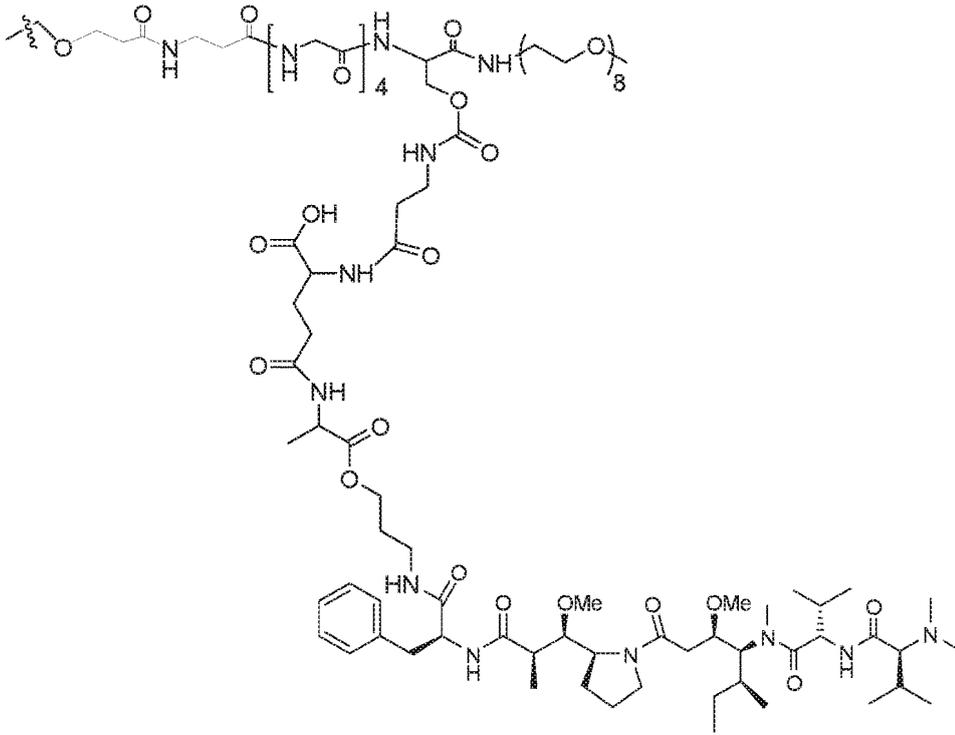
20

30

40

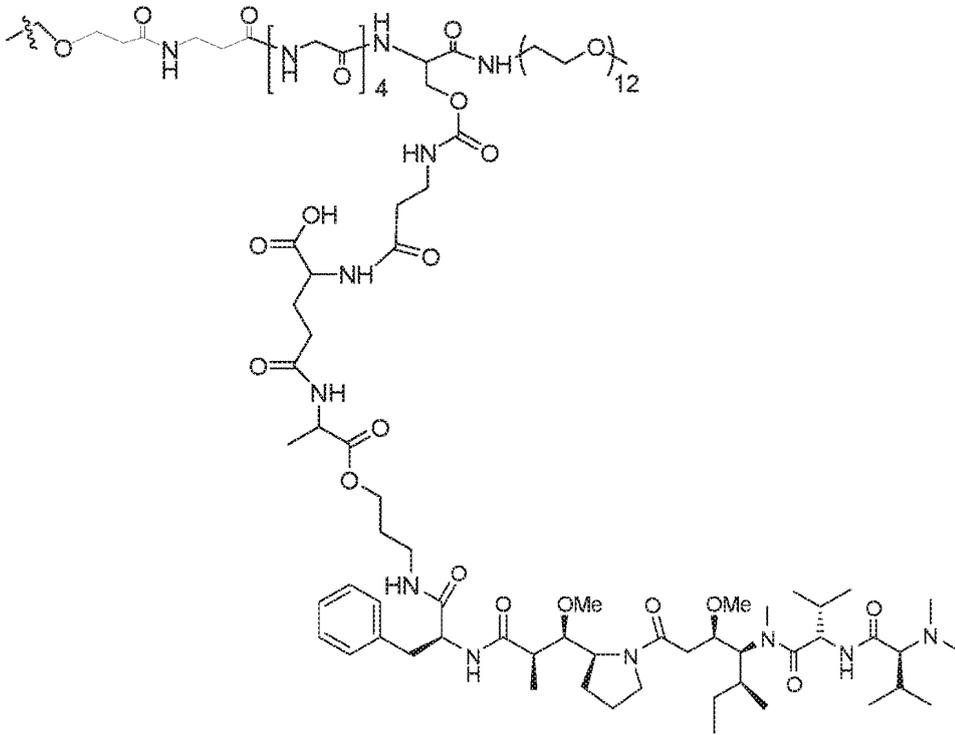
50





10

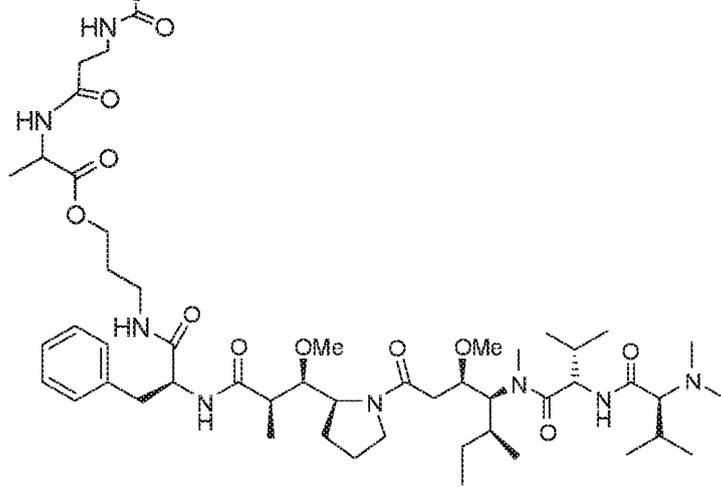
20



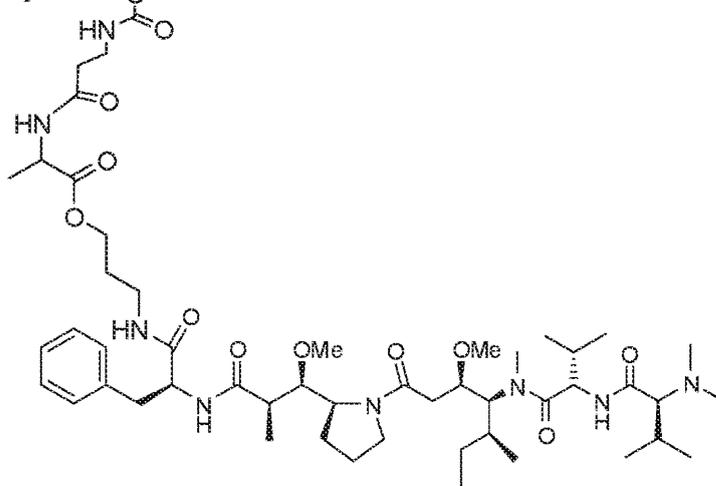
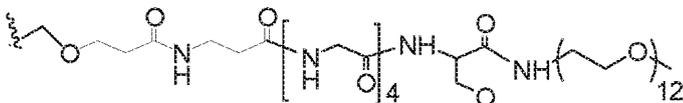
30

40

50



,または



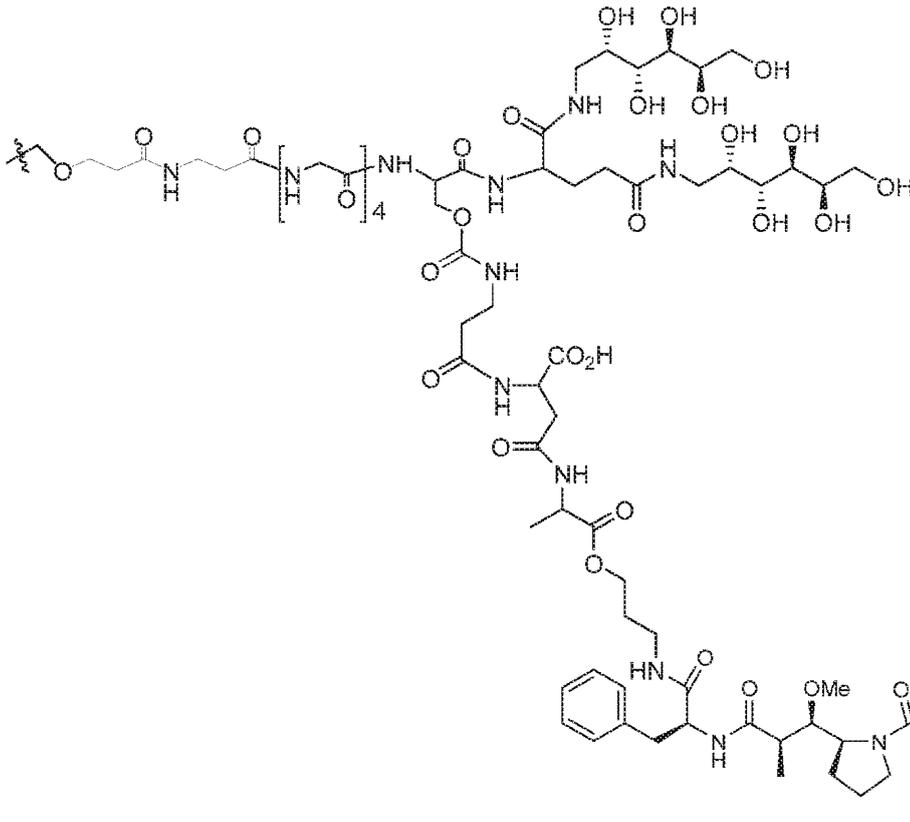
である。

【 0 6 7 2 】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 ( X X X ) のものであり、式中、各 R A は、

40

50



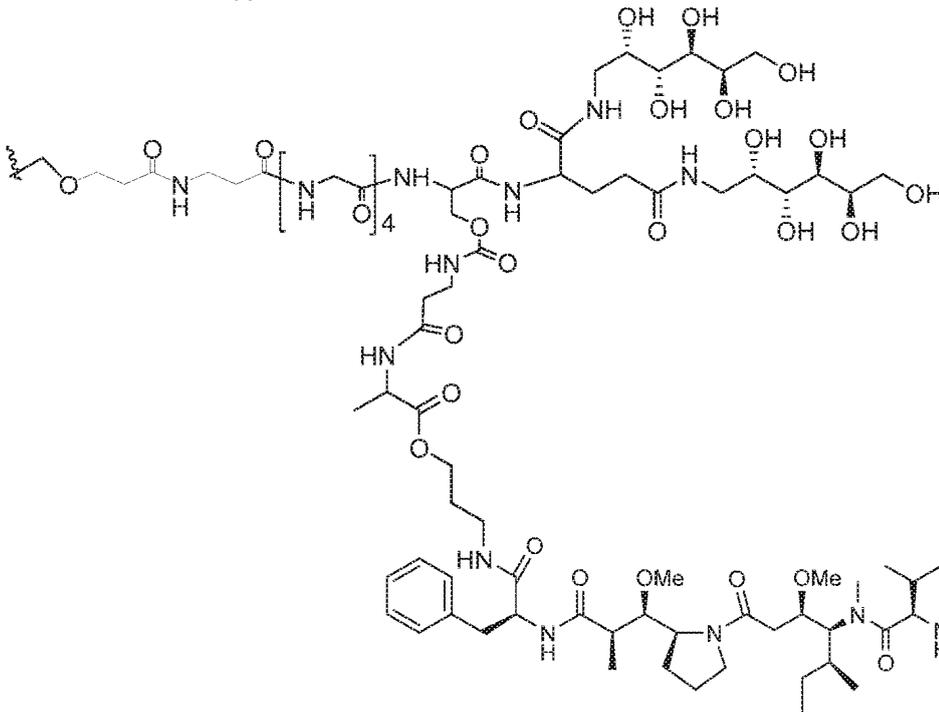
10

20

である。

【0673】

いくつかの実施形態では、タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 (XXX) のものであり、式中、各  $R_A$  は、



30

40

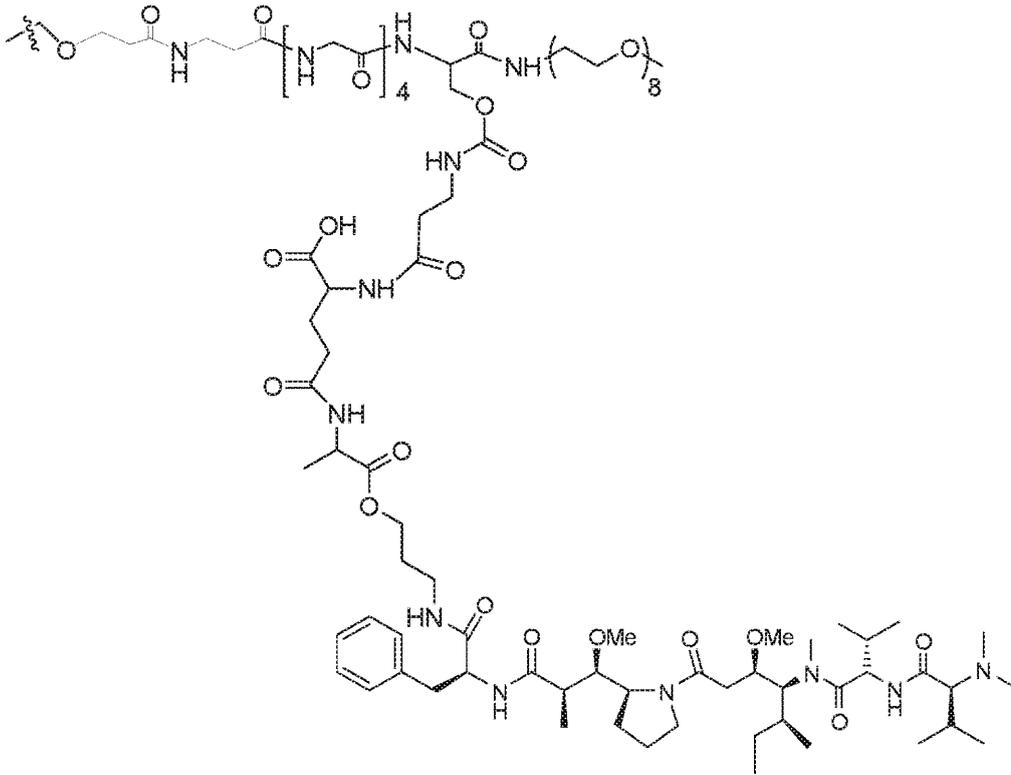
である。

【0674】

いくつかの実施形態では、タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 (XXX) のものであ

50





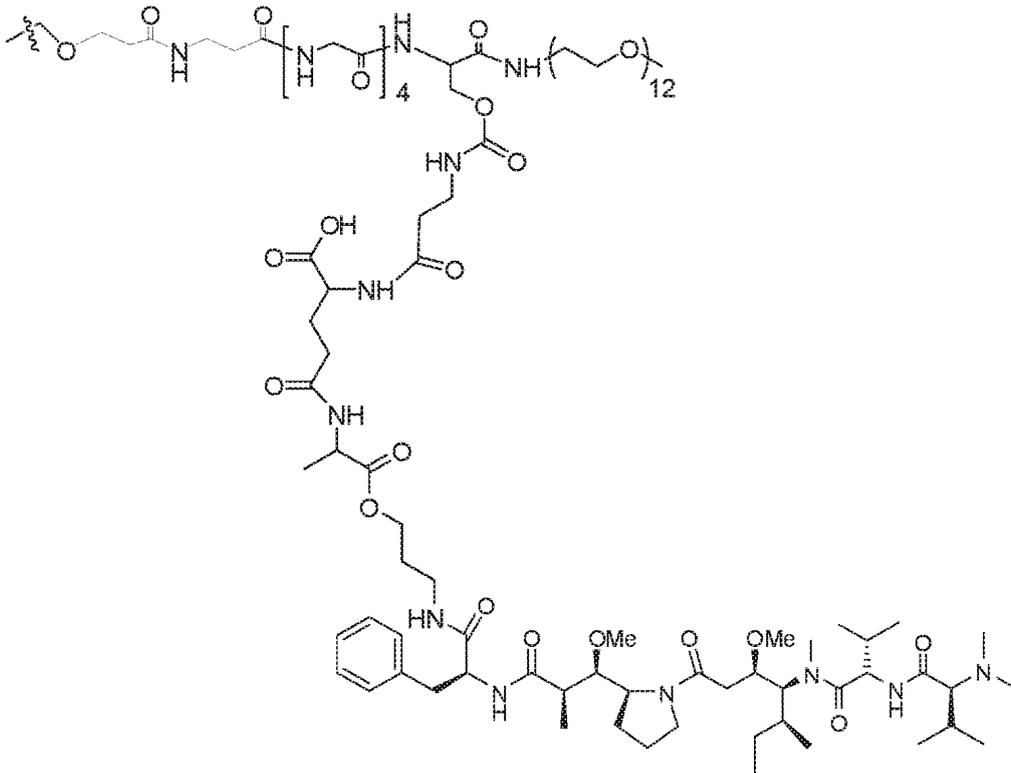
10

20

である。

【0676】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 ( X X X ) のものであり、式中、各 R A は、



30

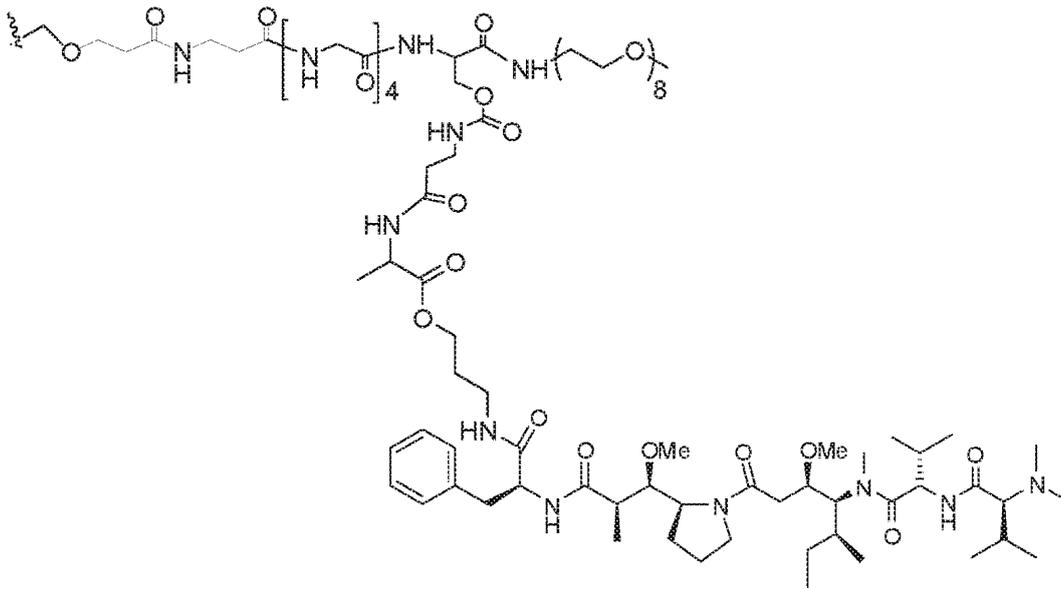
40

である。

【0677】

50

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 ( X X X ) のものであり、式中、各 R<sub>A</sub> は、



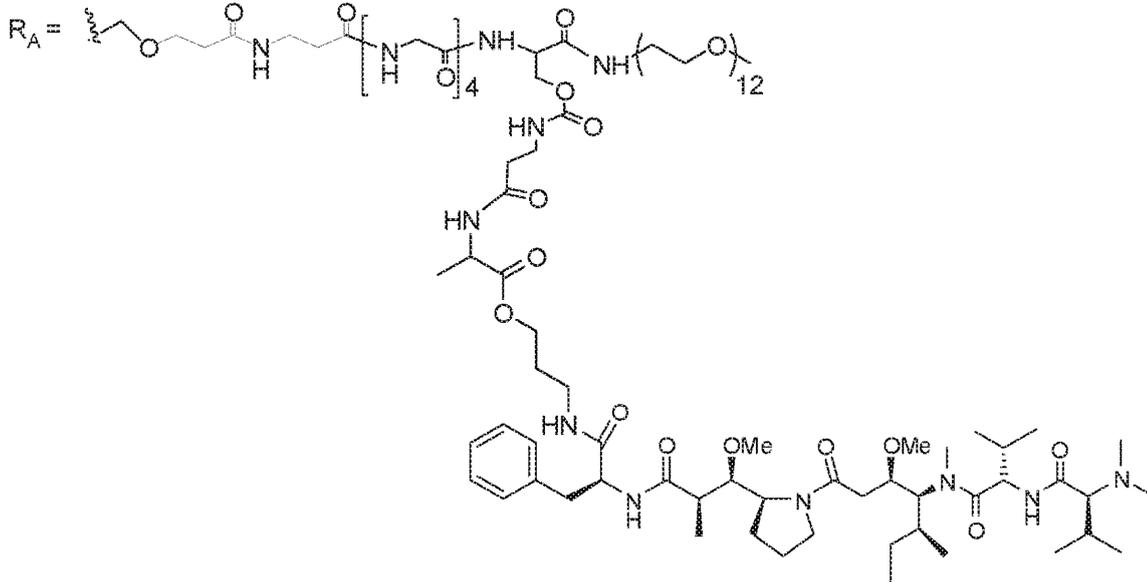
10

である。

20

【 0 6 7 8 】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 ( X X X ) のものであり、式中、各 R<sub>A</sub> は、



30

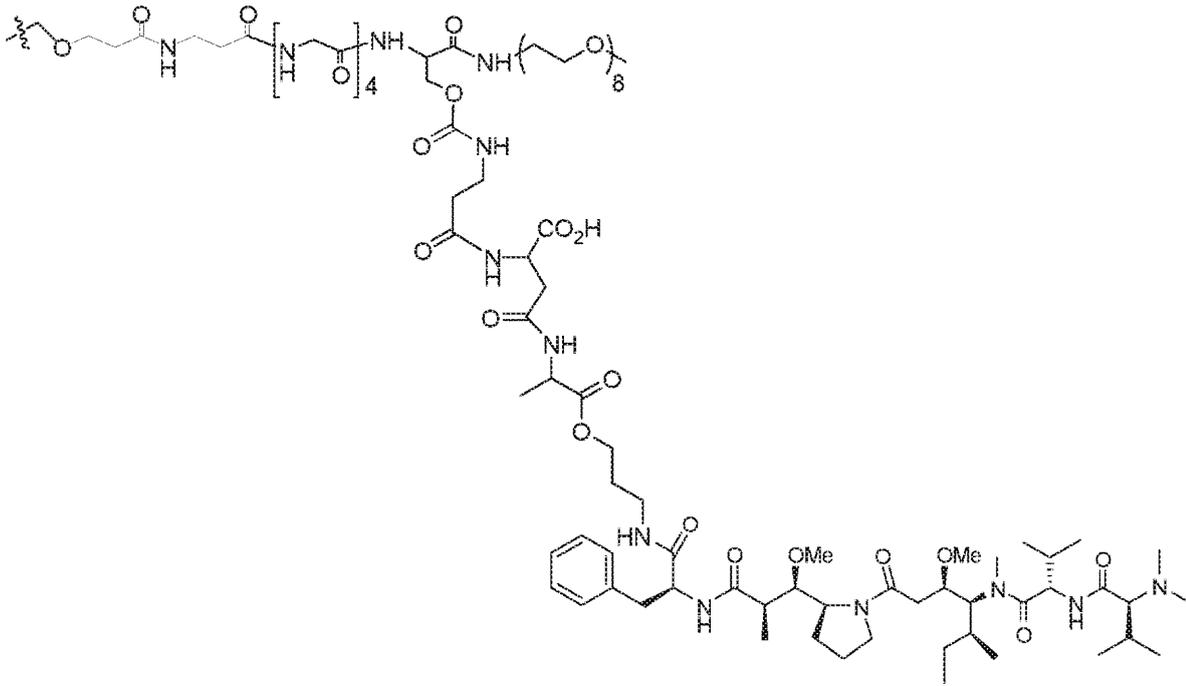
である。

40

【 0 6 7 9 】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 ( X X X ) のものであり、式中、各 R<sub>A</sub> は、

50

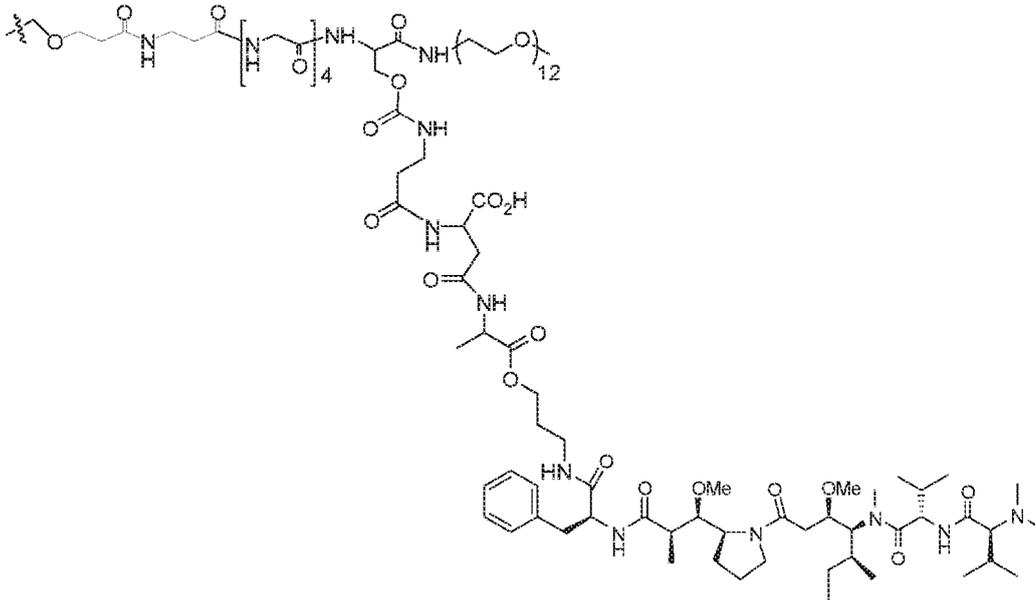


10

である。

【0680】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 (XX X) のものであり、式中、各 R A は、



30

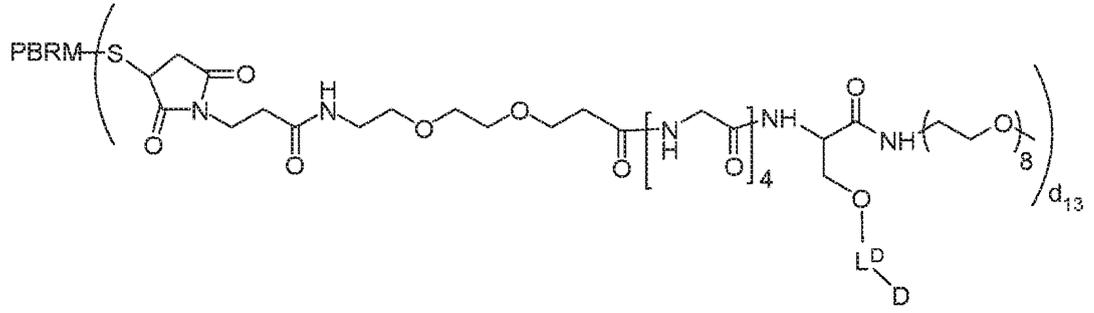
である。

【0681】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 (XXX I - 1)、(XXX I - 2)、(XXX I - 3)、または (XXX I - 4) のコンジュゲート：

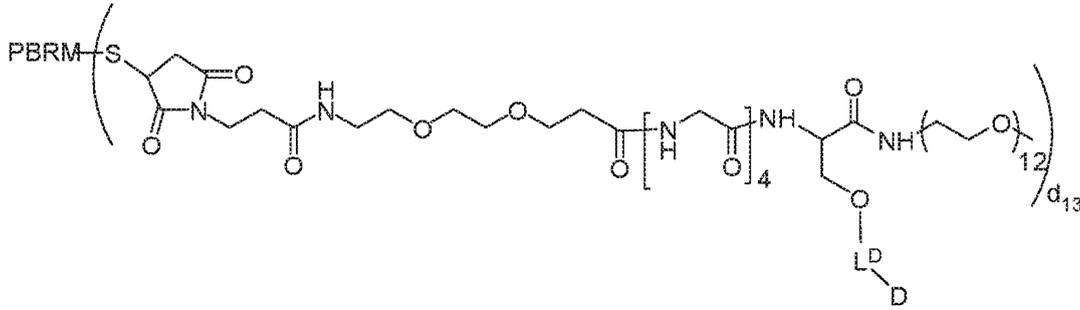
40

50



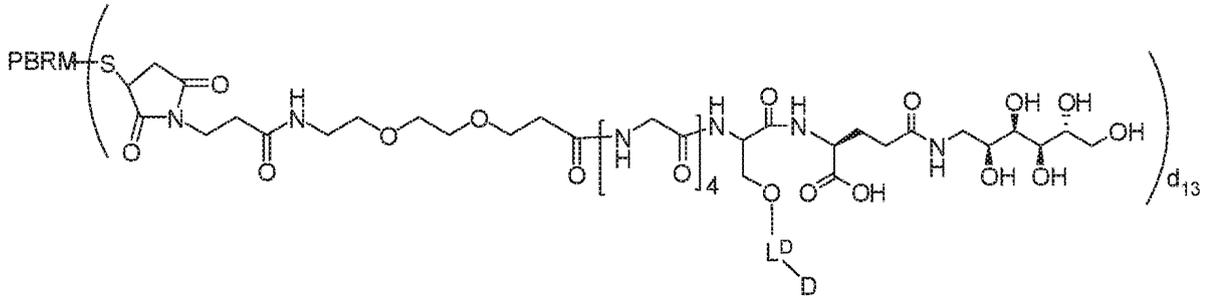
(XXXI-1),

10



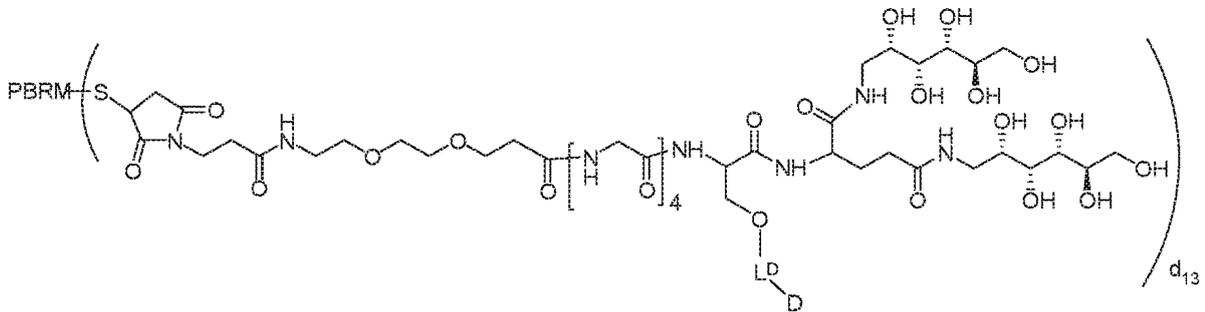
(XXXI-2),

20



(XXXI-3), または

30



(XXXI-4)

40

である。

【 0 6 8 2 】

いくつかの実施形態では、タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 ( X X X I I ) のコンジュゲートであり、

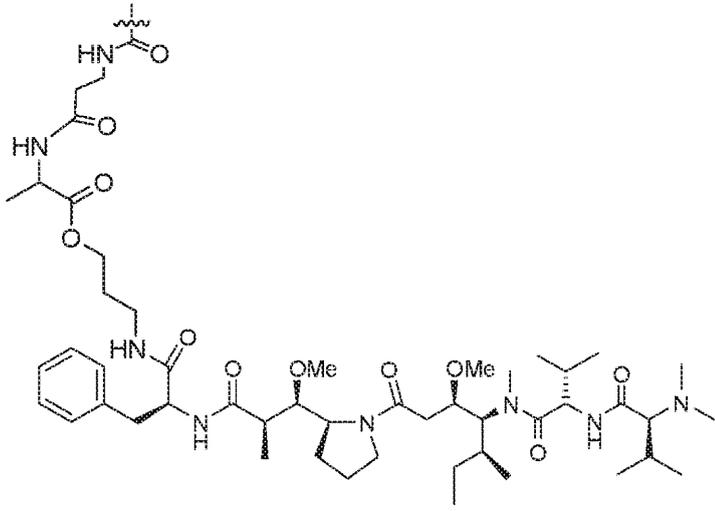
50



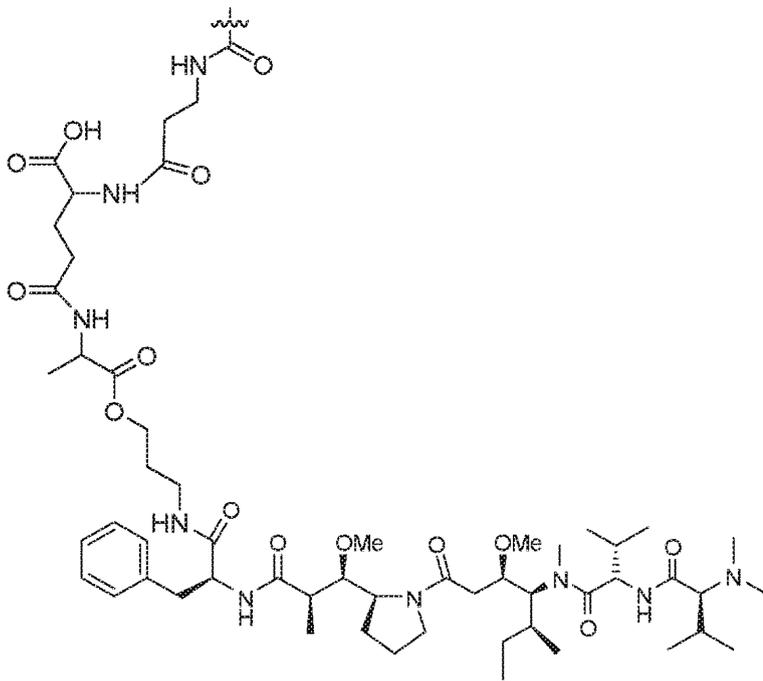
である。

【 0 6 8 3 】

いくつかの実施形態では、タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 ( X X X I - 1 )、 ( X X X I - 2 )、 ( X X X I - 3 )、 ( X X X I - 4 )、または ( X X X I I ) のコンジュゲートであり、変数 - L D - D は、



10



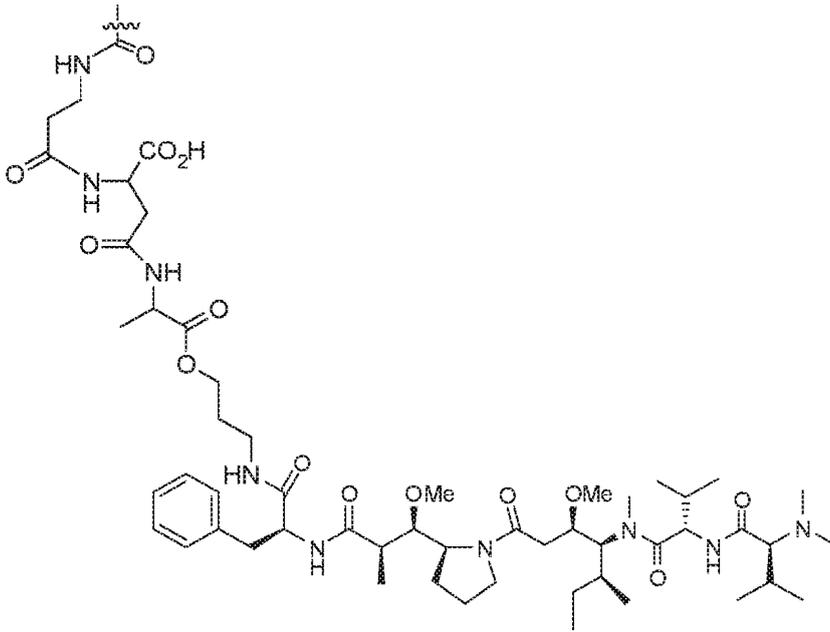
20

30

, または

40

50

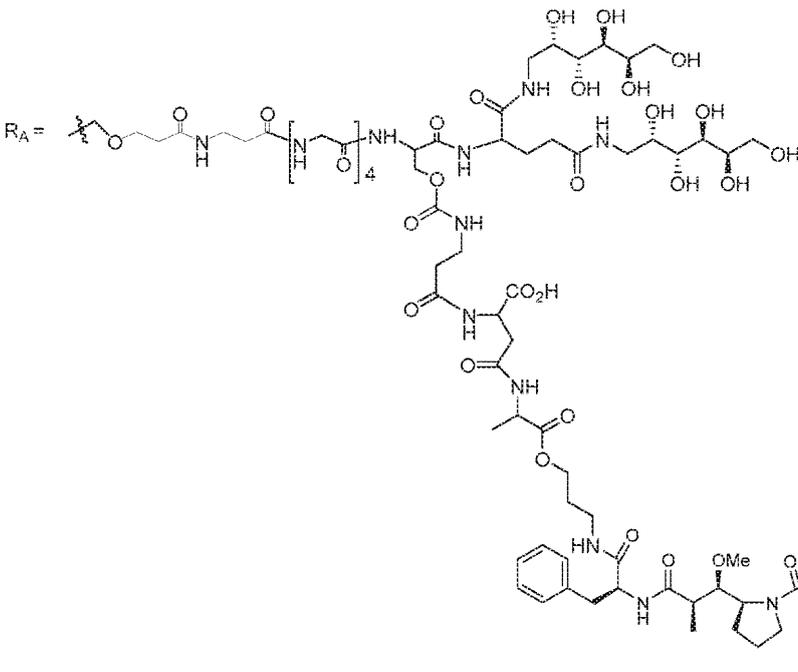
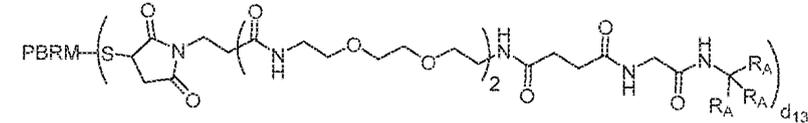


10

である。

【0684】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 (XXXIII-1)、(XXXIII-2)、(XXXIII-3)、または (XXXIII-4) のコンジュゲート :



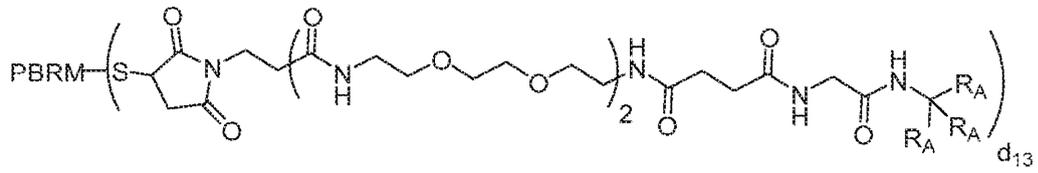
(XXXIII-1),

30

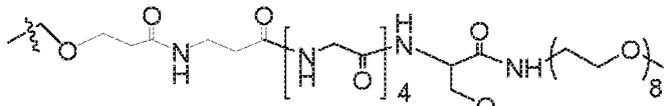
40

50

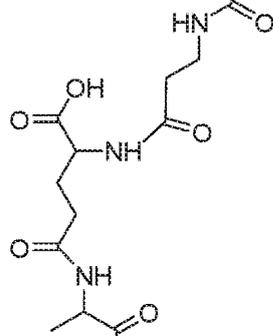




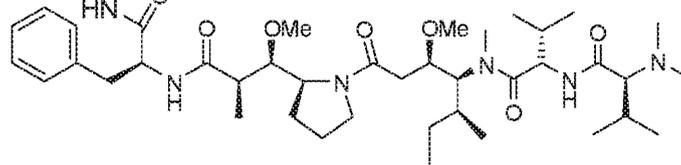
R<sub>A</sub> =



10



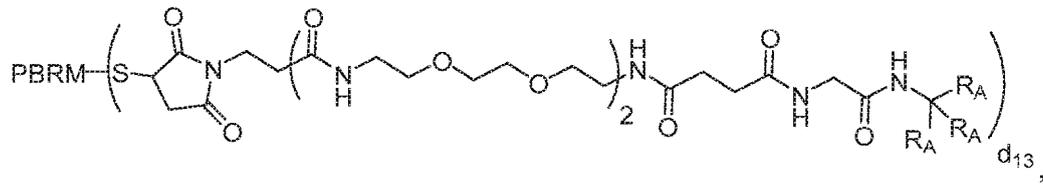
20



,または

(XXXIII-3)

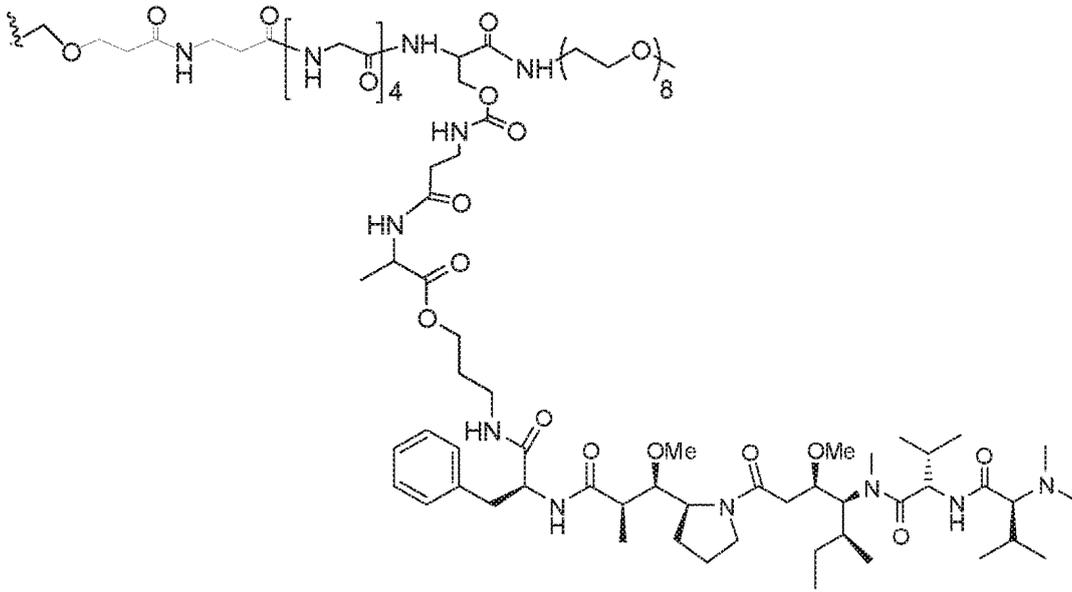
30



R<sub>A</sub> =

40

50

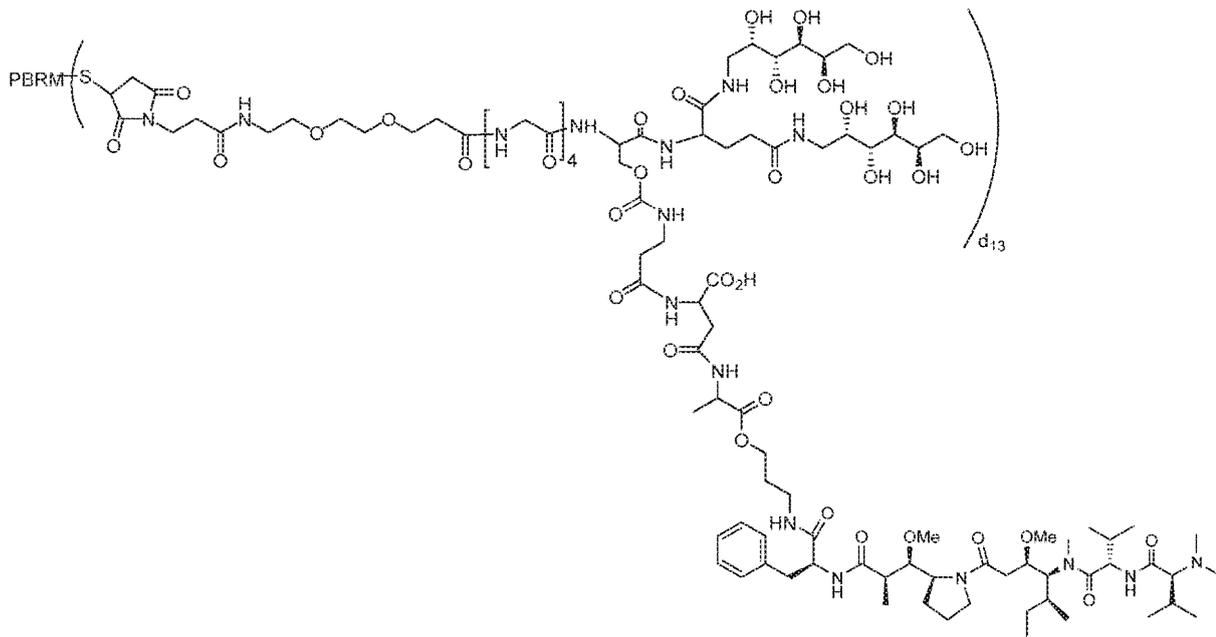


(XXXIII-4)

である。

【0685】

いくつかの実施形態では、システイン操作タンパク質 - 薬物コンジュゲートは、式 (XXXIII-6)、(XXXIII-7)、(XXXIII-8)、または (XXXIII-9) のコンジュゲート：



(XXXIII-6),

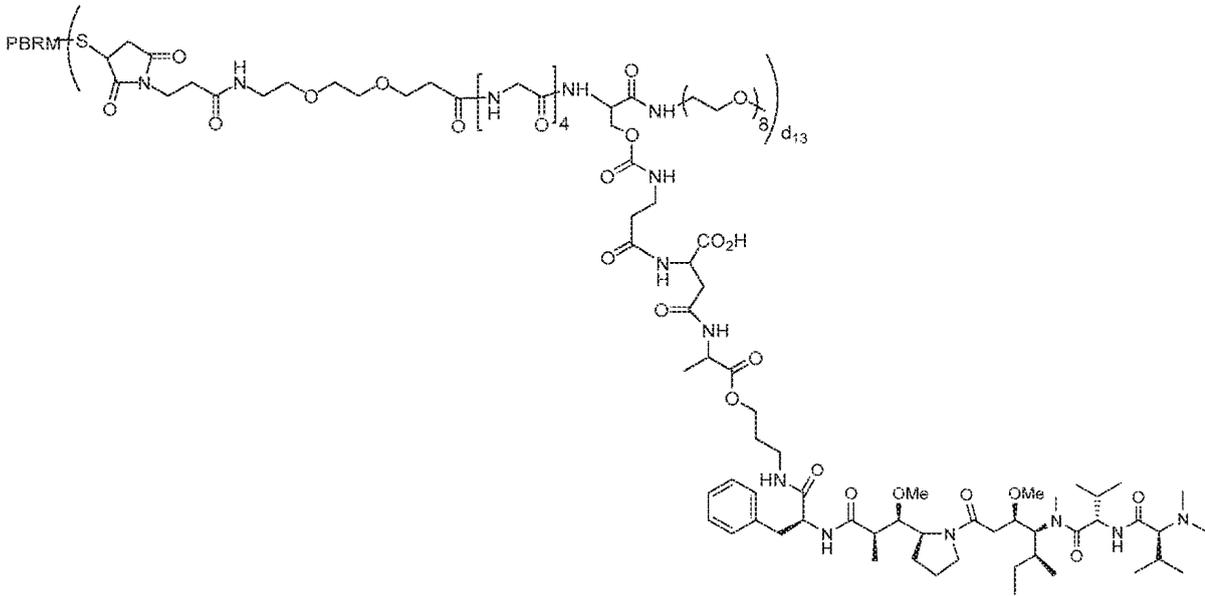
10

20

30

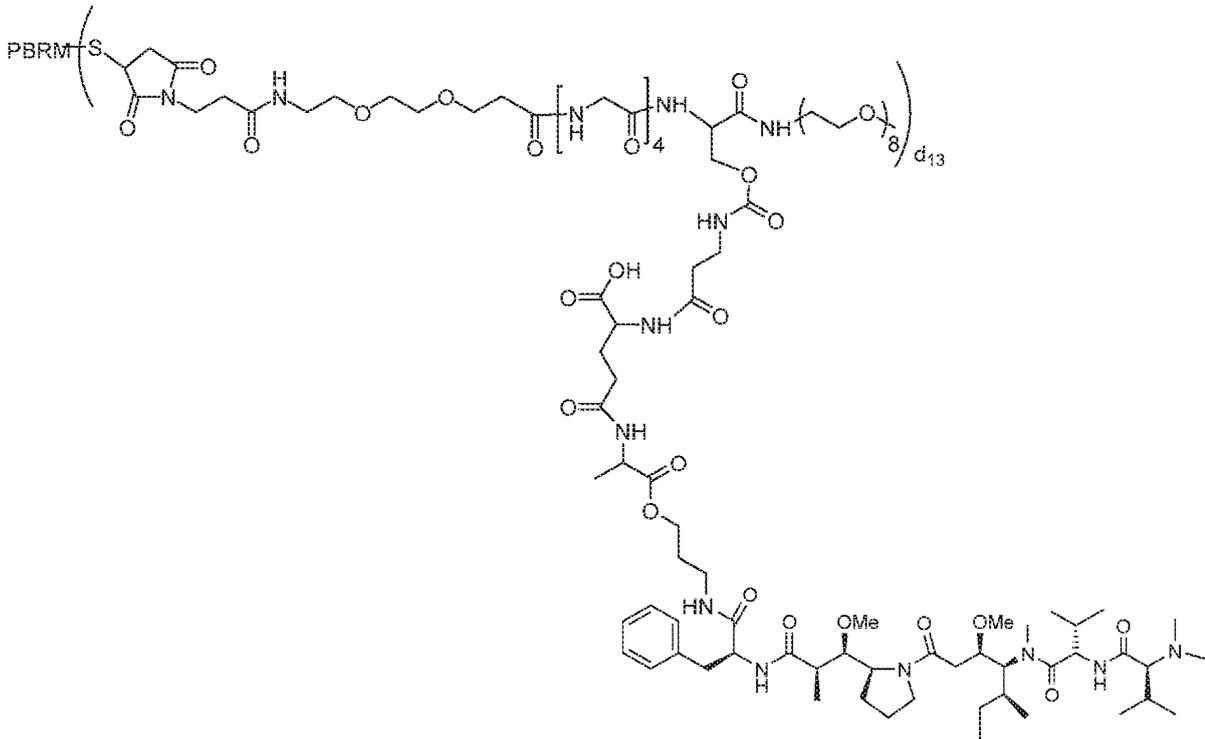
40

50



(XXXIII-7)

10



(XXXIII-8)

20

30

,または

40

50



式中、PBRMは、システイン操作PBRMであり、d<sub>13</sub>は、本明細書に定義されたとおりである。

【0687】

医薬組成物

安定剤、緩衝剤などの許容される担体中に本明細書に開示される1つ以上のコンジュゲートを含む医薬組成物も、包含される。コンジュゲートは、標準的な手段によって、医薬組成物を形成するための安定剤、緩衝剤などを用いてまたは用いずに、対象に投与および導入され得る。投与は、局所投与（眼、ならびに膈および直腸送達を含む粘膜への投与を包含する）、例えば、ネブライザーによる投与を含む粉末またはエアロゾルの吸入または注入による肺投与；気管内、鼻腔内、表皮および経皮、経口投与、あるいは静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、もしくは筋肉内注射もしくは点滴、または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与を含む非経口投与であってもよい。コンジュゲートは、注射投与のための滅菌溶液および/もしくは懸濁液；注射/点滴の前に再構成するための凍結乾燥粉末；局所組成物；経口投与のための錠剤、カプセル剤、もしくはエリキシル剤；または直腸投与のための坐剤、ならびに当技術分野で既知の他の組成物として製剤化および使用され得る。

10

【0688】

薬理的組成物または製剤は、細胞または例えばヒトを含む対象への投与、例えば、全身投与に適した形態の組成物または製剤を指す。好適な形態は、部分的には、使用または進入経路、例えば、経口、吸入、経皮、または注射/点滴によって決まる。そのような形態は、組成物または製剤が標的細胞（すなわち、薬物が送達されることが望ましい細胞）に達するのを妨げるべきではない。いくつかの実施形態では、血流に注射される薬理的組成物は、可溶性であるべきである。他の因子は当技術分野で既知であり、組成物または製剤がその作用を発揮することを妨げる毒性および形態などの考慮事項を含む。

20

【0689】

「全身投与」とは、血流へのコンジュゲートのインピボでの全身吸収または蓄積、それに続く全身にわたる分布を意味する。全身吸収をもたらす投与経路としては、静脈内、皮下、腹腔内、吸入、経口、肺内、および筋肉内が挙げられるが、これらに限定されない。これらの投与経路は各々、コンジュゲートをアクセス可能な疾患組織に曝露する。循環への活性薬剤の進入速度は、分子量またはサイズの関数であることが示されている。本開示のコンジュゲートを使用することによって、PBRMの特異性を介して、薬物送達を癌細胞などの特定の細胞中に局在化することができる。

30

【0690】

「薬学的に許容される製剤」は、その所望の活性に最も適した身体的位置にコンジュゲートを有効に分布させることを可能にする組成物または製剤を意味する。いくつかの実施形態では、有効な送達は、細網内皮系によるクリアランスの前か、または効力の低下もしくは毒性をもたらし得る標的外結合の発生の前に起こる。コンジュゲートを有する製剤に適した薬剤の非限定的な例としては、CNSへの活性薬剤の進入を増大させ得るP-糖タンパク質阻害剤（Pluronic P85など）；脳内インプラント後に持続放出送達するためのポリ（DL-ラクチド-コグリコリド）マイクロスフェアなどの生分解性ポリマー；および血液脳関門を越えて活性薬物を送達することができ、神経取り込み機構を変化させることができる、ポリブチルシアノアクリレートから作製されるものなどの負荷ナノ粒子が挙げられる。

40

【0691】

薬学的有効量の所望のコンジュゲートを薬学的に許容される担体または希釈剤中に含む、貯蔵または投与のために調製された医薬組成物もまた、本明細書に包含される。治療的使用のために許容される担体、希釈剤、および/または賦形剤は、製薬分野で周知である。いくつかの実施形態では、緩衝剤、保存剤、増量剤、分散剤、安定剤、色素が提供され得る。加えて、抗酸化剤および懸濁化剤が使用され得る。好適な担体、希釈剤、および/または賦形剤の例としては、（1）ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水、pH約6.5（約1

50

mg/mL ~ 25 mg/mL のヒト血清アルブミンを含有する)、(2) 0.9% 生理食塩水 (0.9% w/v NaCl)、および (3) 5% (w/v) デキストロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0692】

「薬学的有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、同定された疾患もしくは状態を処置、改善、もしくは予防するか、または検出可能な治療もしくは阻害効果を示す薬学的薬剤の量を指す。当技術分野で既知の任意のアッセイ方法によって、効果が検出され得る。対象についての厳密な有効量は、対象の体重、体格、および健康状態；状態の性質および程度；ならびに投与のために選択される治療薬または治療薬の組み合わせによって決まる。臨床医の技能および判断の範囲内である常套的な実験によって、所与の状況につ

10

【0693】

任意のコンジュゲートについて、初めに、例えば腫瘍細胞の細胞培養アッセイで、または動物モデル、通常はラット、マウス、ウサギ、イヌ、もしくはブタで、薬学的有効量が推定され得る。また、動物モデルを使用して、適切な濃度範囲および投与経路を決定することもできる。次いで、そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量および投与経路を決定することができる。細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって、治療的および/または予防的効力および毒性、例えば、ED<sub>50</sub> (個体群の50%において治療的に有効な用量) および LD<sub>50</sub> (個体群の50%に対して致死的な用量) が決定され得る。毒性と治療的および/または予防的効果との間の用量比は、治療指数であり、比 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> として表され得る。大きい治療指数を示す医薬組成物が好ましい。用いられる剤形、患者の感受性、および投与経路に応じて、投与量は、この範囲内で変動し得る。

20

【0694】

いくつかの実施形態では、薬物もしくはその誘導体、薬物-コンジュゲート、または PBRM-薬物コンジュゲートは、Cell titer Glo を使用して、いくつかの細胞株中の腫瘍成長を阻害するそれらの能力について評価され得る。用量応答曲線は、SoftMax Pro ソフトウェアを使用して作成され得、IC<sub>50</sub> 値は、4パラメータ曲線フィッティングから決定され得る。用いられる細胞株は、PBRMの標的である細胞株、および試験コンジュゲート中に含有される PBRMの標的ではない対照細胞株を含み得る。

30

【0695】

いくつかの実施形態では、従来のカテーテル技術または点滴の使用を含む、注射による非経口投与のために、コンジュゲートが製剤化される。注射用の製剤は、単位剤形で、例えばアンプルで、または複数回投与用の容器で、保存剤を添加して提供され得る。コンジュゲートは、滅菌媒体中で非経口投与され得る。コンジュゲートは、使用されるビヒクルおよび濃度に応じて、ビヒクル中に懸濁または溶解され得る。有利には、局所麻酔薬、保存剤、および緩衝剤などのアジュバントが、ビヒクル中に溶解され得る。「非経口」という用語には、本明細書で使用される場合、経皮、皮下、血管内 (例えば、静脈内)、筋肉内、もしくは髄腔内注射、または点滴技術などが含まれる。加えて、コンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む医薬製剤が提供される。コンジュゲートのうちの1つ以上は、1つ以上の非毒性で薬学的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュバント、ならびに所望の場合には他の活性成分と一緒に存在し得る。

40

【0696】

滅菌の注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液としての、滅菌の注射用溶液または懸濁液であり得る。特に用いられ得る許容されるビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、滅菌の固定油が、溶媒または懸濁媒として従来用いられている。この目的で、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む無刺激固定油が用

50

いられ得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用の調製物で使用される。

【0697】

本明細書に記載されるコンジュゲートおよび組成物は、適当な形態で、好ましくは非経口的に、より好ましくは静脈内に投与され得る。非経口投与について、コンジュゲートまたは組成物は、水性もしくは非水性の滅菌溶液、懸濁液、または乳剤であり得る。プロピレングリコール、植物油、および例えばオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが、溶媒またはビヒクルとして使用され得る。組成物はまた、アジュバント、乳化剤、または分散剤を含むこともできる。

【0698】

1日当たり体重1キログラム当たり約0.001mg～約140mgほどの投与量レベルが、上記で示された状態の治療で有用である(1日当たり1対象当たり約0.05mg～約7g)。いくつかの実施形態では、患者に投与される投与量は、対象の体重に対して約0.001mg/kg～約100mg/kgである。いくつかの実施形態では、患者に投与される投与量は、対象の体重に対して約0.01mg/kg～約15mg/kgである。いくつかの実施形態では、患者に投与される投与量は、対象の体重に対して約0.1mg/kg～約15mg/kgである。いくつかの実施形態では、患者に投与される投与量は、対象の体重に対して約0.1mg/kg～約20mg/kgである。いくつかの実施形態では、投与される投与量は、対象の体重に対して約0.1mg/kg～約5mg/kgまたは約0.1mg/kg～約10mg/kgである。いくつかの実施形態では、投与される投与量は、対象の体重に対して約1mg/kg～約15mg/kgである。いくつかの実施形態では、投与される投与量は、対象の体重に対して約1mg/kg～約10mg/kgである。単一剤形を製造するために担体物質と組み合わせられ得るコンジュゲートの量は、処置される受容者および特定の投与方法に応じて変動する。単位剤形は一般に、約0.001mg～約100mg、約0.01mg～約75mg、または約0.01mg～約50mg、または約0.01mg～約25mgのコンジュゲートを含有することができる。

【0699】

静脈内投与について、投与量レベルは、前段落に記載される範囲、または動物の体重1kg当たり約0.01mg～約200mgのコンジュゲートを含有することができる。一態様では、組成物は、動物の体重1kg当たり約1～約100mgのコンジュゲートを含有することができる。いくつかの態様では、投与される量は、約0.1mg/kg～約25mg/kg体重の化合物の範囲内である。

【0700】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、次のとおりに投与され得る。コンジュゲートは、約5日間毎日の静脈内ボラスまたは約5日間の連続点滴のいずれかとして、約5日間、毎日与えられ得る。

【0701】

あるいは、コンジュゲートは、6週間以上にわたり1週間に一度投与され得る。別の代替手段として、コンジュゲートは、2または3週間毎に一度投与され得る。ボラス用量は、約5～約10mLのヒト血清アルブミンが添加され得る約50～約400mLの生理食塩水中に与えられる。連続点滴は、24時間当たり、約25～約50mLのヒト血清アルブミンが添加され得る約250～約500mLの生理食塩水中に与えられる。

【0702】

いくつかの実施形態では、処置の約1～約4週間後に、患者は、第2の処置過程を受けることができる。投与経路、賦形剤、希釈剤、投与量、および回数に関する具体的な臨床試験計画書が、臨床状況を根拠として当業者によって決定され得る。

【0703】

いくつかの実施形態では、治療有効量は、別の規則的なスケジュールに基づいて、すなわち、毎日、毎週、毎月、もしくは毎年、または様々な投与日、週、月などを伴う不規則なスケジュールに基づいて、提供され得る。あるいは、投与されるべき治療有効量は、変動

10

20

30

40

50

し得る。いくつかの実施形態では、第1の投与についての治療有効量は、次の投与のうちの1つ以上についての治療有効量よりも高い。いくつかの実施形態では、第1の投与についての治療有効量は、次の投与のうちの1つ以上についての治療有効量よりも低い。等価の投与量が、約2時間毎、約6時間毎、約8時間毎、約12時間毎、約24時間毎、約36時間毎、約48時間毎、約72時間毎、約1週間毎、約2週間毎、約3週間毎、約1ヶ月毎、および約2ヶ月毎を含むが、これらに限定されない、様々な期間にわたって投与され得る。治療過程の完了に対応する投薬の数および頻度は、関連する規制団体の推奨および医療関係者の判断に従って決定されるであろう。本明細書に記載される治療有効量は、所与の期間の間に投与される総量を指し、すなわち、2つ以上の異なる本明細書に記載のコンジュゲートが投与される場合、治療有効量は、投与される総量に対応する。特定の対象のための具体的な用量レベルは、具体的なコンジュゲートの活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、および排泄速度、他の活性薬剤との組み合わせ、ならびに療法を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な要因によって決まることが理解される。

10

#### 【0704】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートの治療有効量は、一般に、治療目的を達成するために必要な量を指す。上述したように、これは、抗体とその標的抗原との間の結合相互作用であり得、これは、ある場合において、標的の機能に干渉する。投与されることが要求される量は、さらに、その特異的抗原についての抗体の結合親和性によって決まり、また、投与された抗体が、それが投与される対象の自由体積から除かれる速度に依存する。本明細書に開示されるコンジュゲートの治療有効用量についての通常範囲は、非限定的な例として、約0.1 mg/kg体重～約50 mg/kg体重、約0.1 mg/kg体重～約100 mg/kg体重または約0.1 mg/kg体重～約150 mg/kg体重であり得る。通常投薬頻度は、例えば、1日2回から月1回まで（例えば、1日1回、毎週1回；1週おきに1回；3週間毎または毎月1回）の範囲であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートは、約0.1 mg/kg～約20 mg/kg（例えば、0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、0.67 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg、または20 mg/kg）で（例えば、単回投与として毎週、2週間毎に、3週間毎に、または毎月）投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートは、癌を治療するために、約0.1 mg/kg～約20 mg/kg（例えば、0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、0.67 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg、または20 mg/kg）で（例えば、単回投与として毎週、2週間毎に、3週間毎に、または毎月）投与され得る。

20

30

40

#### 【0705】

非ヒト動物への投与について、コンジュゲートはまた、動物用の食餌または飲料水に加えられ得る。動物が治療的に適切な量のコンジュゲートをその食事と共に摂取できるように、動物用の食餌および飲料水を配合するのが簡便であり得る。また、コンジュゲートを食餌または飲料水に加えるためのプレミックスとして提供することも簡便であり得る。

#### 【0706】

コンジュゲートはまた、他の治療用化合物と組み合わせて対象に投与されて、全体的な治療効果を高めることができる。適応症を治療するために複数の化合物を使用することで、有益な効果を高めつつ、副作用の存在を低減することができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、米国特許第7,303,749号に開示されているものなどの化学

50

療法剤と組み合わせて使用される。他の実施形態では、化学療法剤としては、レトロゾール、オキサリプラチン、ドセタキセル、5-FU、ラパチニブ、カペシタビン、ロイコボリン、エルロチニブ、ペルツズマブ、ベパシズマブ、およびゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。本開示はまた、1つ以上の化学療法剤を含む、1つ以上の本開示のコンジュゲートおよび/または組成物で充填された1つ以上の容器を含む、医薬キットも提供する。そのようなキットはまた、例えば、他の化合物および/または組成物、その化合物および/または組成物を投与するためのデバイス（複数可）、ならびに医薬品または生物学的製剤の製造、使用、または販売を管轄する政府機関によって定められた様式の書面による説明書を含むことができる。本明細書に記載される組成物は、単回用量として、または連続投与もしくは周期的不連続投与用にパッケージされ得る。連続投与について、パッケージまたはキットは、各投与単位（例えば、溶液、または上述されるかもしくは薬物送達において利用される他の単位）中のコンジュゲート、ならびに任意に、用量を毎日、毎週、または毎月、所定の期間または処方された通りに投与するための説明書を含み得る。組成物、組成物の成分の濃度、または組成物中のコンジュゲートもしくは薬剤の相対的な比率を経時的に変えることが望ましい場合、パッケージまたはキットは、所望の可変性を提供する一連の投与単位を含有し得る。

10

#### 【0707】

周期的経口使用のための薬学的薬剤を分注するための多数のパッケージまたはキットが、当技術分野において既知である。いくつかの実施形態では、パッケージは、各期間についてのインジケータを有する。いくつかの実施形態では、パッケージは、ラベルが貼られたブリスターパッケージ、ダイヤルディスペンサーパッケージ、またはボトルである。キットのパッケージング手段は、それ自体、投与を目的としているもの、例えば、注射器、ピペット、点眼器、または他のそのような装置であり得、ここから、製剤が、身体の患部へ適用され得るか、対象に注射され得るか、またはさらにはキットの他の構成成分に適用され、それと混合され得る。

20

#### 【0708】

使用方法

処置方法

いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質-薬物コンジュゲートは、動物を処置する方法において使用される。いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質-薬物コンジュゲートは、哺乳動物を処置する方法において使用される。いくつかの実施形態では、本開示のタンパク質-薬物コンジュゲートは、ヒト（例えば、男性、女性、乳児、小児、または成人）を処置する方法において使用される。いくつかの実施形態では、本開示のコンジュゲートは、本開示の生分解性の生体適合性コンジュゲートを動物に投与することを含む、動物を処置する方法において使用されてもよい。いくつかの実施形態では、本開示のコンジュゲートは、可溶性直鎖ポリマー、コポリマー、コンジュゲート、コロイド、粒子、ゲル、固形物、繊維、フィルムなどの形態で投与され得る。本明細書に開示される生分解性の生体適合性コンジュゲートは、薬物担体および薬物担体構成成分として、制御された薬物放出のシステム、低侵襲外科処置用の調製物などで使用され得る。医薬製剤は、注射可能、埋め込み可能などであり得る。

30

40

#### 【0709】

いくつかの実施形態では、本開示は、疾患または障害を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法を提供し、本方法は、有効量の少なくとも1つの本開示のコンジュゲートを対象に投与することを含み、前述のコンジュゲートは、生分解後に1つ以上の治療剤を放出する。

#### 【0710】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートで治療され得る癌の特定の種類としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：（1）線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、結腸直腸癌、腎臓癌、膵臓癌

50

、骨癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、胆嚢癌、鼻腔癌、咽喉癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭癌、乳頭腺癌、乳頭状甲状腺、子宮内膜癌、乳頭状腎細胞癌、胆管癌および唾液腺導管癌、嚢胞腺癌、髓様癌、気管支癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神経膠腫、神経膠芽腫、多形性星状細胞腫、髓芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起膠腫、髄膜腫、皮膚癌、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫挙げられるが、これらに限定されない、固形腫瘍；(2)急性リンパ芽球性白血病「ALL」、急性リンパ芽球性B細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞性白血病、急性骨髄芽球性白血病「AML」、急性前骨髄球性白血病「APL」、急性単芽球性白血病、急性赤白血病性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病「CML」、慢性リンパ球性白血病「CLL」、有毛細胞白血病、多発性骨髄腫、急性および慢性白血病、例えば、リンパ芽球性、骨髄性、およびリンパ球性、骨髄性白血病が挙げられるが、これらに限定されない、血液-骨癌；ならびに(3)リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、H鎖病、および真性赤血球増加症。

10

## 【0711】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、肛門癌、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部癌、肝臓癌、精巣癌、子宮頸癌、肉腫、血管腫、食道癌、眼癌、喉頭癌、口癌、中皮腫、皮膚癌、骨髄腫、口腔癌、直腸癌、咽頭癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、結腸癌、膵臓癌、腎臓癌、または胃癌を有する患者を治療するために、かつ/またはその患者における選択された細胞集団の増殖を調節するために、インビトロ、インビボ、および/またはエクスビボで投与され得る。

20

## 【0712】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、胃癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、前立腺癌、および卵巣癌からなる群から選択される。

## 【0713】

いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、乳頭状甲状腺、子宮内膜癌、乳頭状明細胞腎細胞癌、胆管癌、乳癌、腎臓癌、子宮頸癌、および唾液腺導管癌からなる群から選択される。

30

## 【0714】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、ある病状または障害、例えば、癌を治療する、予防する、それを発症するリスクを低減する、かつ/またはその発症を遅らせるために、インビトロ、インビボ、および/またはエクスビボで投与され得る。いくつかの実施形態では、本開示のコンジュゲートは、肛門癌、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部癌、肝臓癌、精巣癌、子宮頸癌、肉腫、血管腫、食道癌、眼癌、喉頭癌、口癌、中皮腫、皮膚癌、骨髄腫、口腔癌、直腸癌、咽頭癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、乳頭状甲状腺、子宮内膜癌、乳頭状腎細胞癌、胆管癌、および唾液腺導管癌からなる群から選択される癌を治療する、予防する、その進行を遅らせる、またはそうでなければその症状を改善することにおいて有用である。

40

## 【0715】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、自己免疫疾患、例えば、全身性ループス、関節リウマチ、乾癬、および多発性硬化症；移植片拒絶反応、例えば、腎移植拒絶反応、肝移植拒絶反応、肺移植拒絶反応、心臓移植拒絶反応、および骨髄移植拒絶反応；移植片対宿主病；ウイルス感染症、例えば、CMV感染症、HIV感染症、およびAIDS；寄生虫感染症、例えば、ランブル鞭毛虫症、アメーバ症、住血吸虫症を治療するためにインビトロ、インビボ、および/またはエクスビボで投与され得る。

## 【0716】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートはまた、細胞の異常増殖を特徴とするような障

50

害（例えば、癌）の治療またはその重症度の低下に有用な医薬の製造のために使用され得る。

【0717】

いくつかの実施形態では、治療剤は、特定の標的細胞、組織、または器官に局所送達される。

【0718】

いくつかの実施形態では、本開示の方法の実施において、コンジュゲートは、さらに診断標識を含むか、または診断標識と結合される。いくつかの実施形態では、診断標識は、ガンマシンチグラフィーおよび陽電子放出断層撮影（PET）用の放射性薬剤または放射性同位体、磁気共鳴画像法（MRI）用造影剤、コンピューター断層撮影用造影剤、X線画像検査法用造影剤、超音波診断法用薬剤、中性子活性化用薬剤、X線、超音波、電波、およびマイクロ波を反射、散乱、またはこれらに作用し得る部分、ならびにフルオロフォアからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、さらにインビボでモニターされる。

10

【0719】

診断標識の例としては、ガンマシンチグラフィーおよび陽電子放出断層撮影（PET）用の診断的放射性薬剤または放射性同位体、磁気共鳴画像法（MRI）用造影剤（例えば、常磁性原子および超常磁性ナノ結晶）、コンピューター断層撮影用造影剤、X線画像検査法用造影剤、超音波診断法用薬剤、中性子活性化用薬剤、X線、超音波、電波、およびマイクロ波を反射、散乱、またはこれらに作用し得る部分、様々な光学処置におけるフルオロフォアなどが挙げられるが、これらに限定されない。診断的放射性薬剤としては、放出放射性核種、例えば、インジウム-111、テクネチウム-99m、およびヨウ素-131などが挙げられる。MRI（磁気共鳴画像法）用造影剤としては、磁性化合物、例えば、常磁性イオン、鉄、マンガン、ガドリニウム、ランタニド、有機常磁性部分、ならびに超常磁性、強磁性、および反強磁性化合物、例えば、酸化鉄コロイド、フェライトコロイドなどが挙げられる。コンピューター断層撮影および他のX線系画像検査法用の造影剤としては、X線を吸収する化合物、例えば、ヨウ素、バリウムなどが挙げられる。超音波に基づく方法用の造影剤としては、超音波を吸収、反射、および散乱することができる化合物、例えば、乳剤、結晶、気泡などが挙げられる。さらに他の例としては、中性子活性化に有用な物質、例えば、ホウ素およびガドリニウムが挙げられる。さらに、X線、超音波、電波、マイクロ波、および診断的処置で有用な他の光線を反射、屈折、散乱、またはそうでなければそれらに影響を与えることができる標識も用いられ得る。蛍光性標識は、写真撮像のために使用され得る。いくつかの実施形態では、修飾物質は、常磁性のイオンまたは基を含む。

20

30

【0720】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における疾患または障害を治療する方法を提供し、本方法は、少なくとも1つの本開示のコンジュゲートの水性製剤を調製することと、前述の製剤を対象に非経口的に注射することとを含む。

【0721】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象における疾患または障害を治療する方法を提供し、本方法は、少なくとも1つの本開示のコンジュゲートを含むインプラントを調製することと、前述のインプラントを対象に埋め込むこととを含む。ある例示的な実施形態では、インプラントは、生分解性ゲルマトリックスである。

40

【0722】

いくつかの実施形態では、本開示は、処置を必要とする動物にそれを行うための方法を提供し、本方法は、上述の方法に従ってコンジュゲートを投与することを含む。

【0723】

いくつかの実施形態では、本開示は、動物において免疫応答を誘発するための方法を提供し、本方法は、上述の方法に従ってコンジュゲートを投与することを含む。

【0724】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、動物において疾患を診断する方法を提供し、本方法は、

上述の方法に従ってコンジュゲートを投与するステップであって、前述のコンジュゲートが検出可能な分子を含む、ステップと、  
検出可能な分子を検出するステップとを含む。

【0725】

いくつかの実施形態では、検出可能な分子を検出するステップは、非侵襲的に行われる。

いくつかの実施形態では、検出可能な分子を検出するステップは、好適な画像機器を使用して行われる。

【0726】

いくつかの実施形態では、動物を処置するための方法は、動物に本開示の生分解性の生体適合性コンジュゲートを、腫瘍または増殖が取り除かれた外科創傷のためのパッキングとして、投与することを含む。生分解性の生体適合性コンジュゲートパッキングは、回復中には腫瘍部位と置き換わり、創傷が癒えるにつれて分解して消える。

【0727】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、インビボモニタリング用の診断標識と結合される。

【0728】

上述のコンジュゲートは、動物の治療的、予防的、および分析的（診断的）処置のために使用され得る。コンジュゲートは一般的に、非経口投与用であるが、いくつかの場合において、他の経路によって投与されてもよい。

【0729】

いくつかの実施形態では、可溶性またはコロイド状コンジュゲートは、静脈内投与される。いくつかの実施形態では、可溶性またはコロイド状コンジュゲートは、局所（例えば、皮下、筋肉）注射によって投与される。いくつかの実施形態では、固体コンジュゲート（例えば、粒子、インプラント、薬物送達システム）は、埋め込むまたは注射によって投与される。

【0730】

いくつかの実施形態では、検出可能な標識を含むコンジュゲートは、動物体内の標識分布のパターンおよび動態を研究するために投与される。

【0731】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートのいずれか1つ以上は、本明細書に記載される方法のいずれかの実施において使用され得る。

【0732】

本明細書に記載されるコンジュゲートの医薬組成物は、投与についての説明書と一緒に、容器、パック、またはディスペンサー中に含まれ得る。

【0733】

いくつかの実施形態では、組成物はまた、治療される特定の適応症に必要な2つ以上の活性化化合物、好ましくは、互いに悪影響を与えない補足的な活性を有するものを含有することができる。代替として、またはさらに、組成物は、その機能を増強する薬剤、例えば、細胞傷害剤、サイトカイン、化学療法剤、または増殖阻害剤を含むことができる。そのような分子は、意図される目的に有効である量で組み合わせられて適切に存在する。

【0734】

いくつかの実施形態では、活性化化合物（例えば、本開示のコンジュゲートまたは薬物）は、併用療法で、すなわち、他の薬剤、例えば、様々な形態の癌、自己免疫疾患、および炎症性疾患などの病理学的な状態または障害を治療するために有用である治療剤と組み合わせ、投与される。「組み合わせる」という用語は、本文脈において、薬剤が実質的に同時期に、同時にまたは連続してのいずれかで、与えられることを意味する。連続して与えられる場合、第2の化合物の投与開始時に、2つの化合物のうちの第1のものが、好ましくは、処置部位にて有効濃度で依然として検出可能である。

10

20

30

40

50

## 【 0 7 3 5 】

いくつかの実施形態では、併用療法は、コンジュゲートを形成するために使用された抗体と同じであり得るかまたは異なる抗体であり得る、1つ以上の追加の抗体と共製剤化され、かつ/または共投与される、1つ以上の本明細書に開示されるコンジュゲートを含むことができる。

## 【 0 7 3 6 】

いくつかの実施形態では、併用療法は、1つ以上の治療剤および/またはアジュバントを含むことができる。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、小分子阻害剤、別の抗体ベースの療法、ポリペプチドもしくはペプチドベースの療法、核酸ベースの療法、および/または他の生物製剤である。

## 【 0 7 3 7 】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、細胞傷害剤、化学療法剤、増殖阻害剤、血管新生阻害剤、PARP（ポリ（ADP）-リボースポリメラーゼ）阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、抗微小管剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞傷害性抗生物質、任意の他の核酸損傷剤または免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態では、癌の治療において使用される治療剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：白金化合物（例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン）；タキサン（例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカンまたはトポテカン）；アントラサイクリン（例えば、ドキシソルピシン（ADRIAMYCIN（登録商標））またはリボソームドキシソルピシン（DOXIL（登録商標）））；代謝拮抗薬（例えば、ゲムシタピン、ペメトレキセド）；シクロホスファミド；ビノレルピン（NAVILBINE（登録商標））；ヘキサメチルメラミン；イホスファミド；エトポシド；血管新生阻害剤（例えば、ベバシズマブ（Avasitin（登録商標））、サリドマイド、TNF-470、血小板因子4、インターフェロン、またはエンドスタチン）；PARP阻害剤（例えば、オラパリブ（Lynparza（商標）））；免疫チェックポイント阻害剤、例えば、PD-1もしくはPD-Lのいずれか（（ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、アテゾリズマブ（MPDL3280A）、もしくはニボルマブ（Opdivo（登録商標））、またはCTA-4（イピリムマブ（Yervoy（登録商標））を標的とするモノクローナル抗体、キナーゼ阻害剤（例えば、ソラフェニブまたはエルロチニブ）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブまたはカルフィルゾミブ）、免疫調節剤（例えば、レナリドマイドまたはIL-2）、放射線剤、ALK阻害剤（例えば、クリゾチニブ（Xalkori）、セリチニブ（Zykadia）、アレクチニブ（Alecensa）、ダランテルセプト（ACE-041）、プリガチニブ（AP26113）、エントレクチニブ（NMS-E628）、PF-06463922、TSR-011、CEP-37440、およびX-396）、ならびに/あるいはそれらのバイオシミラーおよび/またはそれらの組み合わせ。他の好適な薬剤としては、当業者によって標準治療と考えられる薬剤、および/または当業者に周知の化学療法剤が挙げられる。

## 【 0 7 3 8 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4に対するモノクローナル抗体である。他の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4に対するヒトまたはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、抗原提示細胞上に発現されたCD80（B7-1）および/またはCD86（B7-2）へのCTLA-4の結合を遮断する。CTLA-4に対する例示的な抗体としては、Bristol Meyers Squibbの抗CTLA-4抗体イピリムマブ（Yervoy（登録商標））、MDX-010、BMS-734016、およびMDX-101としても既知）；Millipore製の抗CTLA4抗体、クローン9H10；Pfizerのトレメリムマブ（CP-675,206、チシリムマブ）；ならびにAb

10

20

30

40

50

cam製の抗CTLA4抗体クローンBNI3が挙げられるが、これらに限定されない。

【0739】

いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、以下の特許公報（参照により本明細書に組み込まれる）のいずれかに開示される抗CTLA-4抗体である：WO2001/014424、WO2004/035607、US2005/0201994、EP1212422 B1、WO2003/086459、WO2012/120125、WO2000/037504、WO2009/100140、WO2006/09649、WO2005/092380、WO2007/123737、WO2006/029219、WO2010/0979597、WO2006/12168、およびWO1997/020574。追加のCTLA-4抗体は、米国特許第5,811,097号、同第5,855,887号、同第6,051,227号、および同第6,984,720号、PCT公開第WO01/14424号および同第WO00/37504号、ならびに米国公開第2002/0039581号および同第2002/086014号、ならびに/または米国特許第5,977,318号、同第6,682,736号、同第7,109,003号、および同第7,132,281号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、例えば、WO98/42752、米国特許第6,682,736号および同第6,207,156号、Hurwitz et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(17):10067-10071(1998)、Camacho et al, J. Clin. Oncol., 22(145): Abstract No. 2505(2004)（抗体CP-675206）、Mokyr et al, Cancer Res., 58:5301-5304(1998)（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるものである。

【0740】

いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤は、WO1996/040915に開示されるようなCTLA-4リガンドである。

【0741】

いくつかの実施形態では、CTLA-4阻害剤は、CTLA-4発現の核酸阻害剤である。いくつかの実施形態では、抗CTLA4 RNAi分子は、Mello and FireのPCT公開第WO1999/032619号および同第WO2001/029058号、米国公開第2003/0051263号、同第2003/0055020号、同第2003/0056235号、同第2004/265839号、同第2005/0100913号、同第2006/0024798号、同第2008/0050342号、同第2008/0081373号、同第2008/0248576号、および同第2008/055443、ならびに/または米国特許第6,506,559号、同第7,282,564号、同第7,538,095号、および同第7,560,438号（参照により本明細書に組み込まれる）によって記載されるような分子の形態をとり得る。場合によっては、抗CTLA4 RNAi分子は、Tuschlの欧州特許第EP 1309726号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載される二本鎖RNAi分子の形態をとる。場合によっては、抗CTLA4 RNAi分子は、Tuschlの米国特許第7,056,704号および同第7,078,196号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載される二本鎖RNAi分子の形態をとる。いくつかの実施形態では、CTLA4阻害剤は、PCT公開第WO2004/081021号に記載されるアプタマーである。

【0742】

さらに、本開示の抗CTLA4 RNAi分子は、Crookeの米国特許第5,898,031号、同第6,107,094号、同第7,432,249号、および同第7,432,250号、ならびに欧州出願第EP 0928290号（参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるRNA分子の形態をとり得る。

【0743】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対する抗体であ

る。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対するモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対するヒトまたはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、1つ以上の免疫チェックポイントタンパク質、例えば、PD-L1の発現または活性を低減する。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1とPD-L1と間の相互作用を低減する。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、抗体（例えば、抗PD-L1抗体）、RNAi分子（例えば、抗PD-L1 RNAi）、アンチセンス分子（例えば、抗PD-L1アンチセンスRNA）、ドミナントネガティブタンパク質（例えば、ドミナントネガティブPD-L1タンパク質）、および小分子阻害剤が挙げられる。抗体としては、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、およびIg融合タンパク質が挙げられる。例示的な抗PD-L1抗体としては、クローンEH12が挙げられる。PD-L1に対する例示的な抗体としては、GenentechのMPDL3280A (RG7446)、BioXcell製の抗マウスPD-L1抗体クローン10F.9G2 (カタログ番号BE0101)、Bristol-Meyers Squibb製の抗PD-L1モノクローナル抗体MDX-1105 (BMS-936559) およびBMS-935559、MSB0010718C、マウス抗PD-L1クローン29E.2A3、ならびにAstraZenecaのMED14736が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、以下の特許公報（参照により本明細書に組み込まれる）のいずれかに開示される抗PD-L1抗体である：WO2013/079174、CN101104640、WO2010/036959、WO2013/056716、WO2007/005874、WO2010/089411、WO2010/077634、WO2004/004771、WO2006/133396、WO2013/09906、US2014/0294898、WO2013/181634、またはWO2012/145493。

10

20

## 【0744】

いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、PD-L1発現の核酸阻害剤である。いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、以下の特許公報（参照により本明細書に組み込まれる）の1つに開示されている：WO2011/127180またはWO2011/000841。いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、ラパマイシンである。

30

## 【0745】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2の阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対するモノクローナル抗体である。他のまたは追加の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対するヒトまたはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、1つ以上の免疫チェックポイントタンパク質、例えば、PD-L2の発現または活性を低減する。他の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1とPD-L2と間の相互作用を低減する。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、抗体（例えば、抗PD-L2抗体）、RNAi分子（例えば、抗PD-L2 RNAi）、アンチセンス分子（例えば、抗PD-L2アンチセンスRNA）、ドミナントネガティブタンパク質（例えば、ドミナントネガティブPD-L2タンパク質）、および小分子阻害剤が挙げられる。抗体としては、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、およびIg融合タンパク質が挙げられる。

40

## 【0746】

いくつかの実施形態では、PD-L2阻害剤は、GlaxoSmithKlineのAMP-224 (Amplimmune)である。いくつかの実施形態では、PD-L2阻害剤は、rHlgM12B7である。

## 【0747】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対する抗体である

50

。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対するモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対するヒトまたはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、米国特許第7,029,674号、同第6,808,710号、または米国特許出願第2005/0250106号および同第2005/0159351号に開示されるPD-1生物学的活性の阻害剤（またはそのリガンド）は、本明細書に提供される組み合わせで使用され得る。PD-1に対する例示的な抗体としては、BioXcell製の抗マウスPD-1抗体クローンJ43（カタログ番号BE0033-2）、BioXcell製の抗マウスPD-1抗体クローンRMP1-14（カタログ番号BE0146）、マウス抗PD-1抗体クローンEH12、MerckのMK-3475抗マウスPD-1抗体（Keytruda（登録商標）、ペンブロリズマブ、ランブロリズマブ、h409A11）、およびAnaptysBioの抗PD-1抗体（ANB011として既知）、抗体MDX-1106（ONO-4538）、Bristol-Myers SquibbのヒトIgG4モノクローナル抗体ニボルマブ（Opdivo（登録商標）、BMS-936558、MDX1106）、AstraZenecaのAMP-514およびAMP-224、ならびにピジリズマブ（CT-011またはhBAT-1）、CureTech Ltdが挙げられる。

10

#### 【0748】

追加の例示的な抗PD-1抗体は、Goldberg et al, Blood 110(1):186-192(2007)、Thompson et al, Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761(2007)、およびKorman et al, 国際出願第PCT/JP2006/309606号（公開第WO2006/121168 A1号）によって記載されており、これらの各々は参照により本明細書に明示的に組み込まれる。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、以下の特許情報（参照により本明細書に組み込まれる）のいずれかに開示される抗PD-1抗体である：WO014557、WO2011/110604、WO2008/156712、US2012/023752、WO2011/110621、WO2004/072286、WO2004/056875、WO2010/0036959、WO2010/029434、WO2012/13548、WO2002/078731、WO2012/145493、WO2010/089411、WO2001/014557、WO2013/022091、WO2013/019906、WO2003/011911、US2014/0294898、およびWO2010/001617。

20

30

#### 【0749】

いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、WO2009/14335（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるような、PD-1結合タンパク質である。

#### 【0750】

いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、WO2013/132317（参照により本明細書に組み込まれる）に開示されるような、PD-1のペプチド模倣阻害剤である。

#### 【0751】

いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、抗マウスPD-1 mAb：クローンJ43, BioXcell (West Lebanon, N.H.) である。

40

#### 【0752】

いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、PD-L1タンパク質、PD-L2タンパク質、または断片、ならびに特定の悪性腫瘍の治療について臨床研究で試験された抗体MDX-1106（ONO-4538）である（Brahmer et al., J Clin Oncol. 2010 28(19):3167-75, Epub 2010 Jun. 1）。他の遮断抗体は、上記で考察されるように、PD-1とPD-L1/PD-L2と間の相互作用の既知のドメインに基づいて、当業者によって容易に同定および調製され得る。いくつかの実施形態では、PD-1またはPD-L1/PD-L2のIgV領域（またはこの領域の一部）に対応するペプチドは、当技術分野において周知の方法を使用して、遮断抗体を開発するために抗原として使用され得る。

50

## 【0753】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、IDO1の阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、IDO1に対する小分子である。IDO1に対する例示的な小分子としては、IncyteのINCB024360、NSC-721782(1-メチル-D-トリプトファンとしても既知)、およびBristol Myers SquibbのF001287が挙げられる。

## 【0754】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3(CD223)の阻害剤である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対するモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対するヒトまたはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、LAG3に対する抗体は、LAG3と主要組織適合性複合体(MHC)クラスII分子との相互作用を遮断する。LAG3に対する例示的な抗体としては、eBioscience製の抗Lag-3抗体クローンeBioC9B7W(C9B7W)、LifeSpan Biosciences製の抗Lag3抗体LS-B2237、Immutep製のIMP321(ImmuFact)、抗Lag3抗体BMS-986016、およびLAG-3キメラ抗体A9H12が挙げられる。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、以下の特許公報(参照により本明細書に組み込まれる)のいずれかに開示される抗LAG3抗体である: WO2010/019570、WO2008/132601、またはWO2004/078928。

## 【0755】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3(HAVCR2としても既知)に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3に対するモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3に対するヒトまたはヒト化抗体である。いくつかの実施形態では、TIM3に対する抗体は、TIM3とガレクチン-9(Gal9)との相互作用を遮断する。いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、以下の特許公報(参照により本明細書に組み込まれる)のいずれかに開示される抗TIM3抗体である: WO2013/006490、WO2011/55607、WO2011/159877、またはWO2001/17057。いくつかの実施形態では、TIM3阻害剤は、WO2009/052623に開示されるTIM3阻害剤である。

## 【0756】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、B7-H3に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、MGA271である。

## 【0757】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、MRに対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、リリルマブ(IPH2101)である。いくつかの実施形態では、MRに対する抗体は、KIRとHLAとの相互作用を遮断する。

## 【0758】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CD137(4-1BBまたはTNFRSF9としても既知)に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ウレルマブ(BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)、PF-05082566(抗4-1BB、PF-2566、Pfizer)、またはXmAb-5592(Xencor)である。いくつかの実施形態では、抗CD137抗体は、米国公開出願第US2005/0095244に開示される抗体、発行された米国特許第7,288,638号に開示される抗体(20H4.9-IgG4[1007もしくはBMS-663513]または20H4.9-IgG1[BMS-663031]など)、発行された米国特許第6,887,673号に開示される抗体

10

20

30

40

50

[ 4 E 9 または B M S - 5 5 4 2 7 1 ]、発行された米国特許第 7, 2 1 4, 4 9 3 号に開示される抗体、発行された米国特許第 6, 3 0 3, 1 2 1 号に開示される抗体、発行された米国特許第 6, 5 6 9, 9 9 7 号に開示される抗体、発行された米国特許第 6, 9 0 5, 6 8 5 号に開示される抗体、発行された米国特許第 6, 3 5 5, 4 7 6 号に開示される抗体、発行された米国特許第 6, 3 6 2, 3 2 5 号に開示される抗体 [ 1 D 8 もしくは B M S - 4 6 9 4 9 2、3 H 3 もしくは B M S - 4 6 9 4 9 7、または 3 E 1 ]、発行された米国特許第 6, 9 7 4, 8 6 3 号に開示される抗体 ( 5 3 A 2 など)、あるいは発行された米国特許第 6, 2 1 0, 6 6 9 号に開示される抗体 ( 1 D 8、3 B 8、または 3 E 1 など) である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、W O 2 0 1 4 / 0 3 6 4 1 2 に開示されるものである。いくつかの実施形態では、C D 1 3 7 に対する抗体は、C D 1 3 7 と C D 1 3 7 L との相互作用を遮断する。 10

【 0 7 5 9 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、P S に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、バビツキシマブである。

【 0 7 6 0 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C D 5 2 に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、アレムツズマブである。

【 0 7 6 1 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C D 3 0 に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ブレンツキシマブベドチン 20 である。いくつかの実施形態では、C D 3 0 に対する抗体は、C D 3 0 と C D 3 0 L との相互作用を遮断する。

【 0 7 6 2 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C D 3 3 に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ゲムツズマブオゾガマイシンである。

【 0 7 6 3 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C D 2 0 に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、イブリツモマブチウキセタン 30 である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、オフアツムマブである。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、リツキシマブである。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、トシツモマブである。

【 0 7 6 4 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C D 2 7 ( T N F R S F 7 としても既知) に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C D X - 1 1 2 7 ( C e l l d e x T h e r a p e u t i c s ) である。いくつかの実施形態では、C D 2 7 に対する抗体は、C D 2 7 と C D 7 0 との相互作用を遮断する。

【 0 7 6 5 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、O X 4 0 ( T N F R S F 4 または C D 1 3 4 としても既知) に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗 O X 4 0 マウス I g G である。いくつかの実施形態では、O x 4 0 に対する抗体は、O X 4 0 と O X 4 0 L との相互作用を遮断する。 40

【 0 7 6 6 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、グルココルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体 ( G I T R ) に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、T R X 5 1 8 ( G I T R , I n c . ) である。いくつかの実施形態では、G I T R に対する抗体は、G I T R と G I T R L との相互作用を遮断する。

【 0 7 6 7 】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、誘導性 T 細胞共刺激分子 ( I 50

ICOS、CD278としても既知)に対する抗体である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、MEDI570 (MedImmune, LLC) またはAMG557 (Amgen) である。いくつかの実施形態では、ICOSに対する抗体は、ICOSとICOSLおよび/またはB7-H4との相互作用を遮断する。

【0768】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、BTLA (CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2、またはSLAMに対する阻害剤である。本明細書の他の箇所に記載されるように、免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイント分子に結合する1つ以上の結合性タンパク質、抗体(またはその断片もしくはバリエーション)、免疫チェックポイント分子の発現を下方制御する核酸、または免疫チェックポイント分子に結合する任意の他の分子(すなわち、有機小分子、ペプチド模倣体、アプタマーなど)であり得る。いくつかの実施形態では、BTLA (CD272) の阻害剤は、HVEMである。場合によっては、CD160の阻害剤は、HVEMである。いくつかの実施形態では、2B4の阻害剤は、CD48である。いくつかの実施形態では、LAIR1の阻害剤は、コラーゲンである。いくつかの実施形態では、TIGHTの阻害剤は、CD112、CD113、またはCD155である。いくつかの実施形態では、CD28の阻害剤は、CD80またはCD86である。いくつかの実施形態では、LIGHTの阻害剤は、HVEMである。いくつかの実施形態では、DR3の阻害剤は、TL1Aである。いくつかの実施形態では、CD226の阻害剤は、CD155またはCD112である。いくつかの実施形態では、CD2の阻害剤は、CD48またはCD58である。いくつかの実施形態では、SLAMは自己阻害性であり、SLAMの阻害剤はSLAMである。

【0769】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA4 (細胞傷害性Tリンパ球抗原4、CD152としても既知)、PD-L1 (プログラム細胞死1リガンド1、CD274としても既知)、PDL2 (プログラム細胞死タンパク質2)、PD-1 (プログラム細胞死タンパク質1、CD279としても既知)、B-7ファミリーリガンド (B7-H1、B7-H3、B7-H4) BTLA (BおよびTリンパ球アテニウエータ、CD272としても既知)、HVEM、TIM3 (T細胞膜タンパク質3)、GAL9、LAG-3 (リンパ球活性化遺伝子3; CD223)、VISTA、KIR (キラー免疫グロブリン受容体)、2B4 (CD244としても既知)、CD160、CGEN-15049、CHK1 (チェックポイントキナーゼ1)、CHK2 (チェックポイントキナーゼ2)、A2aR (アデノシンA2a受容体)、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1 (インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1)、IDO2 (インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ2)、ICOS (誘導性T細胞共刺激分子)、LAIR1、LIGHT (TNFファミリーメンバー、TNFSF14としても既知)、MARCO (コラーゲン様構造マクロファージ受容体)、OX40 (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー4、TNFRSF4、およびCD134としても既知) およびそのリガンドOX40L (CD252)、SLAM、TIGHT、VTCN1、またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、チェックポイントタンパク質を阻害する。

【0770】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンド、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞共刺激分子)、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン様構造マクロファージ受容体)、OX-4

10

20

30

40

50

0、SLAM、TIGHT、VTCN1、またはそれらの組み合わせを含む、チェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する。

【0771】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PD-L1、PD-1、またはそれらの組み合わせを含むチェックポイントタンパク質を阻害する。

【0772】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4およびPD-1またはそれらの組み合わせを含むチェックポイントタンパク質を阻害する。

【0773】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ペンブロリズマブ(MK-3475)、ニボルマブ(BMS-936558)、ピジリズマブ(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、デュルバルマブ(MEDI4736)、MPDL3280A、BMS-936559、IPH2101、TSR-042、TSR-022、イピリムマブ、リリルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、トレメリムマブ、またはそれらの組み合わせを含む。

【0774】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ(BMS-936558)、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、トレメリムマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、またはそれらの組み合わせである。

【0775】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ペンブロリズマブである。

【0776】

説明全体を通して、化合物、スキャフォールド、および組成物が、具体的な構成成分を有する、含む、または備えると記載されている場合、組成物はまた、記載される構成成分から実質的になるか、またはそれらからなることが企図される。同様に、方法またはプロセスが、具体的なプロセスステップを有する、含む、または備えると記載されている場合、そのプロセスはまた、記載されるプロセスステップから実質的になるか、またはそれらからなる。さらに、ステップの順序またはある動作を行うための順序は、本発明が実施可能なままである限り、重要ではないことが理解されるべきである。さらに、2つ以上のステップまたは動作は、同時に行われ得る。

【0777】

本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書中で特に示されていない限り、または文脈によって特に明確に否定されていない限り、任意の好適な順序で行われ得る。本明細書に提供されるありとあらゆる例、または例示的な用語(例えば、「など」)の使用は、単に本発明をよりよく説明するよう意図され、特に明示して請求されていない限り、特許請求の範囲に対する限定として解釈されるべきではない。本明細書中のいかなる用語も、任意の請求されていない要素が、請求されているものにとって必須であることを示していると解釈されるべきではない。

【0778】

合成方法

コンジュゲートまたはその組成物、ならびにそれらを作製するために有用な中間体および構成成分(例えば、スキャフォールド)を作製するために、任意の利用可能な技術が使用され得る。いくつかの実施形態では、半合成および完全合成方法が使用され得る。

【0779】

本明細書に開示されるコンジュゲートまたはスキャフォールドを製造する一般的な方法は、以下のスキーム1および2、ならびに同時係属のUS15/819,650に例示され、この開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。これらのスキーム中の変数(例えば、MP、MA、L3、WD、WM、LD、およびLPなど)は、特別の定めのない限り、本明細書に記載されるのと同じ定義を有する。

【0780】

10

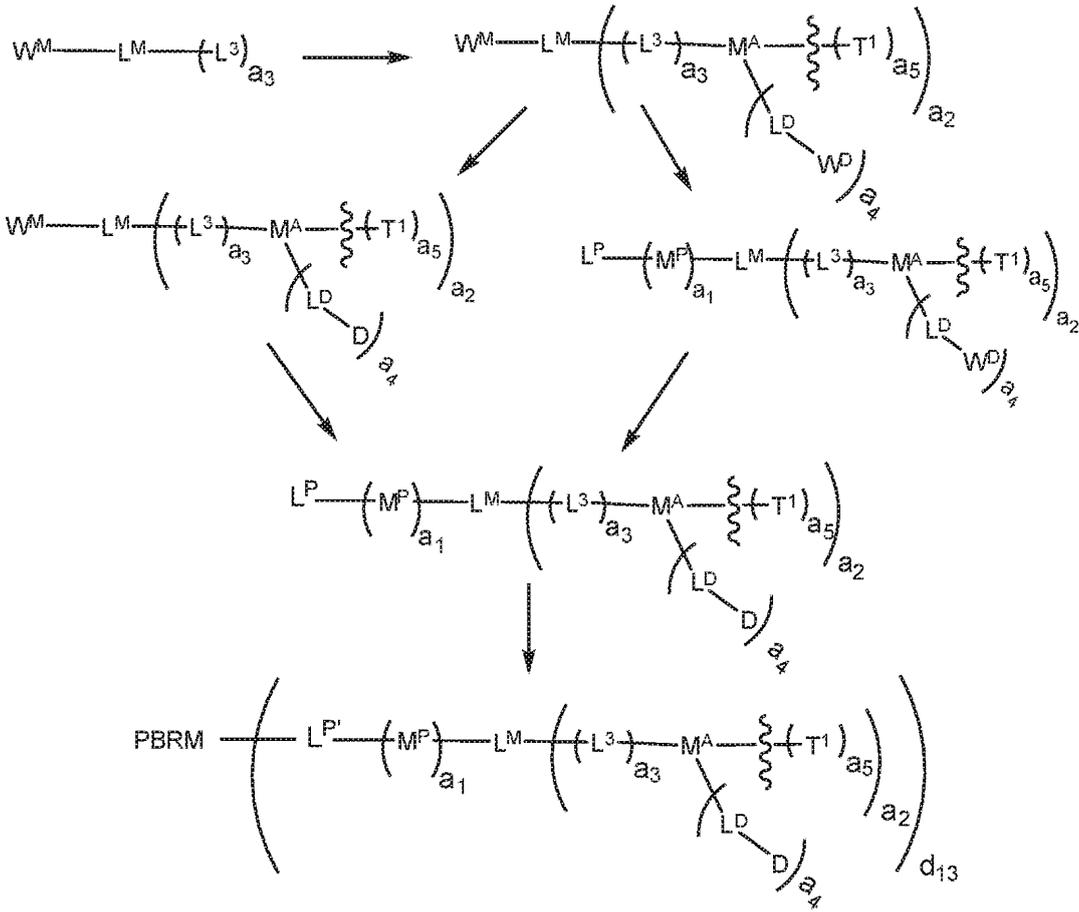
20

30

40

50

スキーム 1



10

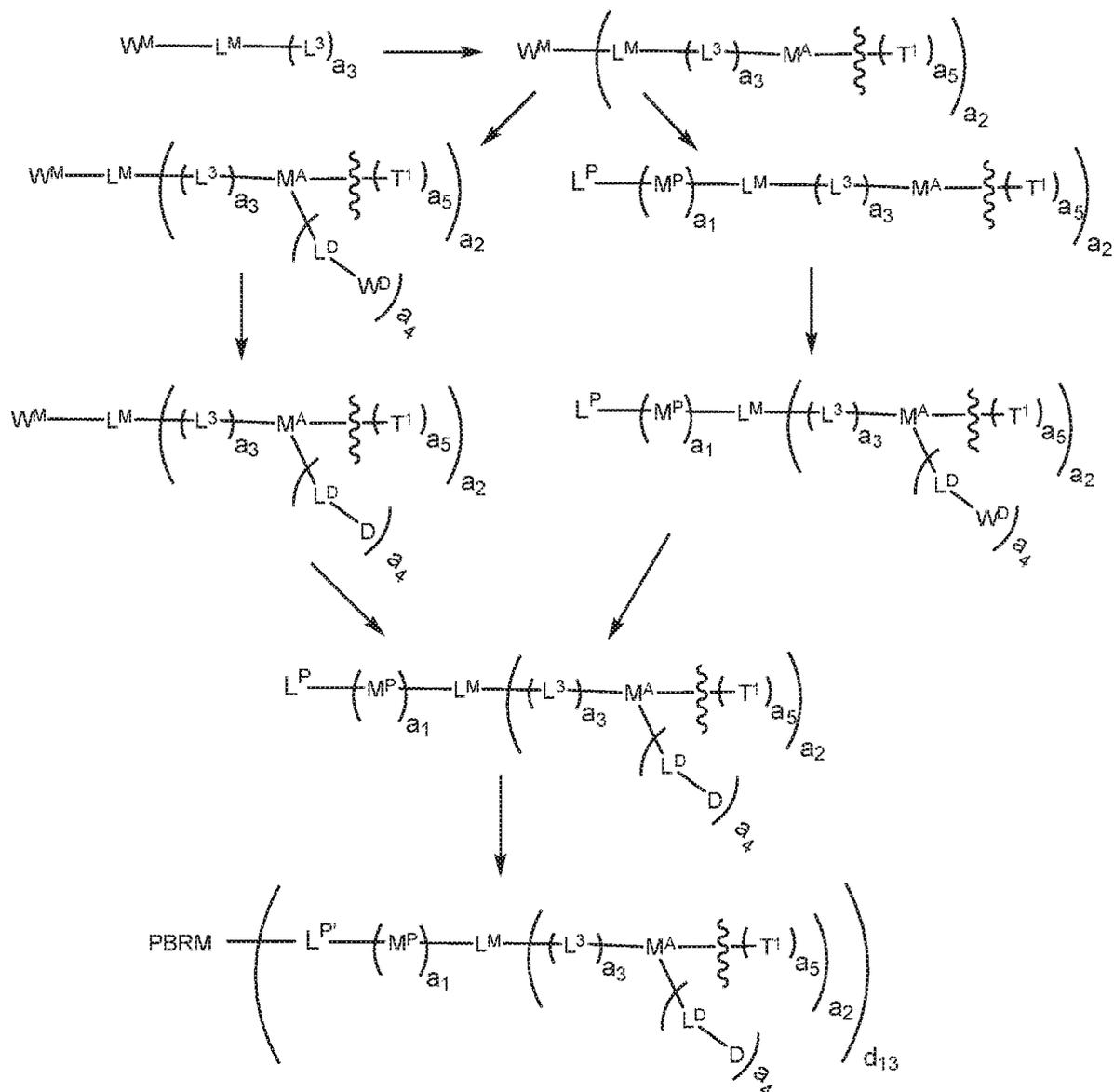
20

スキーム 2

30

40

50



10

20

30

式中、PBRMは、システイン操作PBRMである。

【0781】

本開示の合成プロセスは、多種多様な官能基を許容することができ、したがって、様々な置換された出発物質が使用され得る。これらプロセスは、一般に、全プロセスの最後またはその付近で所望の最終化合物をもたらすが、場合によっては、化合物を、薬学的に許容されるその塩、エステル、またはプロドラッグへとさらに変換することが望ましい場合がある。

【0782】

本開示のコンジュゲートに使用される薬物化合物は、市販の出発物質、文献において既知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、当業者に既知であるか、または本明細書中の教示を踏まえて当業者に明らかになるであろう標準的な合成方法および手順を用いることによって、様々な方法で調製され得る。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献またはその分野の標準的な教本から得られ得る。いずれか1つまたはいくつかの出典に限定されないが、Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001、およびGreene, T. W., Wuts, P. G. M.

40

50

, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999 (参照により本明細書に組み込まれる)などの古典的な教本が、当業者に知られている有用でありかつ認識されている有機合成の参考教本である。合成方法の以下の説明は、本開示の化合物の調製のための一般手順を例示することを目的としているが、限定することを目的とするものではない。

**【0783】**

本開示のコンジュゲートおよびその中に含まれる薬物化合物は、当業者にとって身近な様々な方法によって調製され得る。本明細書に記載される各式を有する本開示のコンジュゲートまたは化合物は、以下の手順に従って、市販の出発物質から、または文献手順を使用して調製され得る出発物質から、調製され得る。これらの手順は、本開示の代表的なコンジュゲートの調製を示す。

10

**【0784】**

上述した方法によって設計、選択、および/または最適化されたコンジュゲートは、製造されると、コンジュゲートが生物学的活性を有するか否かを判断するために、当業者に既知の様々なアッセイを使用して特徴付けられ得る。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、それらが予測された活性、結合活性、および/または結合特異性を有するか否かを判断するために、以下に記載されるアッセイを含むがこれらに限定されない従来のアッセイによって特徴付けられ得る。

**【0785】**

さらに、ハイスループットスクリーニングが、そのようなアッセイを使用した分析の速度を上げるために使用され得る。その結果、当技術分野で既知の技術を使用して、本明細書に記載されるコンジュゲート分子を活性について迅速にスクリーニングすることが可能であり得る。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的な方法論は、例えば、Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker、および米国特許第5,763,263号に記載されている。ハイスループットアッセイは、以下に記載されるものを含むがこれらに限定されない、1つ以上の異なるアッセイ技術を使用することができる。

20

**【0786】**

本明細書において引用されるすべての刊行物および特許文献は、各々のそのような刊行物または文献が参照により本明細書に組み込まれるように具体的かつ個々に示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。刊行物および特許文献の引用は、いずれかが関連のある先行技術であるという承認として意図されるものではなく、またそれらの内容または日付についてのいかなる承認を構成するものでもない。本発明を書面による説明によってここに記載してきたが、当業者は、本発明が様々な実施形態で実施され得ること、ならびに、前述の説明および以下の実施例が、以下の特許請求の範囲の限定ではなく例示のためのものであることを認識するであろう。

30

**【実施例】****【0787】**

以下の実施例は、リンカー、薬物分子、および抗体または抗体断片、ならびにそれらの調製方法を例示する。これらは限定的であるよう意図されず、他の試薬または方法が利用され得ることが、当業者によって容易に理解されるであろう。

40

**【0788】**

略語

以下の略語は、下記の反応スキームおよび合成実施例において使用される。このリストは、本出願で使用される略語の包括的なリストであることを意図したものではなく、有機合成の分野の当業者によって容易に理解されるさらなる標準的な略語もまた、合成スキームおよび実施例において使用され得る。

略語：

EDTA            エチレンジアミン四酢酸

50

TEAA 酢酸トリエチルアンモニウム  
 TCEP トリス[2-カルボキシエチル]ホスフィン  
 MI マレイミド(maleimide)またはマレイミド(maleimido)  
 PDI 多分散指数  
 RP-HPLC 逆相高速液体クロマトグラフィー  
 SEC サイズ排除クロマトグラフィー  
 WCX 弱カチオン交換クロマトグラフィー

【0789】

一般情報

システイン操作トラスツズマブをGenScriptから購入した。

10

【0790】

腫瘍成長阻害(%TGI)を、処置群と対照群との間の腫瘍体積中央値(MTV)のパーセント差と定義した。

【0791】

研究中に観察された腫瘍サイズの退縮応答の発生および大きさから処置有効性を決定した。処置は、動物中の腫瘍の部分退縮(PR)または完全退縮(CR)を引き起こし得る。PR応答において、腫瘍体積は、研究過程中的3連続測定について、その1日目の体積の50%以下、かつこれらの3つの測定のうちの1つ以上について $13.5\text{ mm}^3$ 以上であった。CR応答において、腫瘍体積は、研究過程中的3連続測定について $13.5\text{ mm}^3$ 未満であった。研究の終了時にCR応答を有した動物を、無腫瘍生存体(TFS)としてさらに分類した。動物を退縮応答についてモニターした。

20

【0792】

HPLC精製を、Phenomenex Gemini  $5\ \mu\text{m}$  110、 $250 \times 10\text{ mm}$ 、5ミクロン、セミ分取カラムにおいて行った。

【0793】

可能な場合は常に、コンジュゲートの薬物含有量をクロマトグラフィーによって定量的に決定した。

【0794】

タンパク質-ポリマー薬物コンジュゲートのタンパク質含有量を、 $280\text{ nm}$ で分光測光法によって、またはELISAによって決定した。

30

【0795】

抗体-ポリマー-薬物コンジュゲート、薬物担持ポリマー性スキャフォールド、または抗体担持ポリマー性スキャフォールドは、広範囲な透析濾過によって精製され得る(すなわち、残存する未反応の薬物、抗体、またはポリマー性出発物質の除去)。必要に応じて、サイズ排除クロマトグラフィーによる追加の精製が、凝集した抗体-ポリマー-薬物コンジュゲートを除去するために行われ得る。一般に、精製された抗体-ポリマー-薬物コンジュゲートは、典型的には、SECによって決定される場合に5%未満(例えば、2% w/w 未満)の凝集した抗体-ポリマー-薬物コンジュゲート、RP-HPLCまたはLC-MS/MSによって決定される場合に0.5%(w/w)未満(例えば、0.1% w/w 未満)の遊離(コンジュゲートされていない)薬物、SECおよび/またはRP-HPLCによって決定される場合に1%(w/w)未満の遊離ポリマー-薬物コンジュゲート、ならびにHIC-HPLCおよび/またはWCX-HPLCによって決定される場合に2%(w/w)未満(例えば、1% w/w 未満)のコンジュゲートされていない抗体または抗体断片を含有する。還元されたまたは部分的に還元された抗体を、文献に記載される手順を使用して調製した。例えば、Francisco et al., Blood 102(4):1458-1465(2003)を参照のこと。総薬物(コンジュゲートされたものおよびコンジュゲートされていないもの)の濃度を、RP-HPLCによって、またはCE-SDSによって測定されたDARからの逆算によって決定した。

40

【0796】

RP-HPLCまたはCE-SDSを使用して、PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲート

50

ト中のシステインバイオコンジュゲーション部位の特異性および分布を特徴付けた。結果は、PBRMの重鎖（H）および軽鎖（L）上の薬物-ポリマーコンジュゲートの位置分布を与えた。

【0797】

生物学的試料中の遊離薬物の濃度を決定するために、酸性化試料をアセトニトリルで処理した。遊離薬物を抽出し、アセトニトリル上清を分析した。非臨床試料中のコンジュゲートされたAF-HPAの濃度を決定するために、試料を、完全な塩基性加水分解、続いて、抗IgG1抗体磁気ビーズを使用する免疫捕捉に供した。放出されたAF-HPAを含有するアセトニトリル上清をLC-MS/MSによって分析した。非臨床試料中の総抗体を、トリプシン消化後の特有のペプチドを使用して、抗IgG1抗体を使用する免疫捕捉後にLC-MS/MSによって測定した。臨床試料について、内因性抗体の干渉を回避するために抗イディオタイプ抗体が免疫捕捉に使用されることを除いて、同じ手順に従うことができた。

10

【0798】

遊離AFおよびAF-HPAの分析を、C-4カラム、アセトニトリル勾配、およびUV検出を使用して、RP-HPLCによって行った。ピーク面積を積分し、AFおよびAF-HPA標準と比較する。方法は、血漿および組織ホモジネート中のAF-HPAおよびAFについて定量的であり、0.1~150 ng/mLの濃度範囲にわたって線形である。NaOHでの加水分解後に放出された総薬物（AF-HPA）を、1 ng/mL~5000 ng/mLの動的範囲で同じ条件下において測定した。総抗体標準は、0.1 μg/mL~100 μg/mLの範囲である。

20

【0799】

PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲートの疎水性を、ダイオードアレイ検出器（DAD）を備えたShimadzu Prominence HPLCシステム上で、疎水性相互作用クロマトグラフィー（HIC）によって決定した。TSKgelブチル-NPRカラム（4.6 mm x 3.5 cm、2.5 μmの粒径）を、これらの分析のために35で保持した。移動相Aは、1.5 Mの硫酸アンモニウム、25 mMのリン酸ナトリウム、pH 7.0からなり、移動相Bは、25 mMのリン酸ナトリウム、10%イソプロピルアルコール、pH 7.0であった。25分間にわたる移動相Bの0~100%の線形勾配、続いて5分間にわたる100%の移動相B、次いで5分間にわたる100%のAに戻ること

30

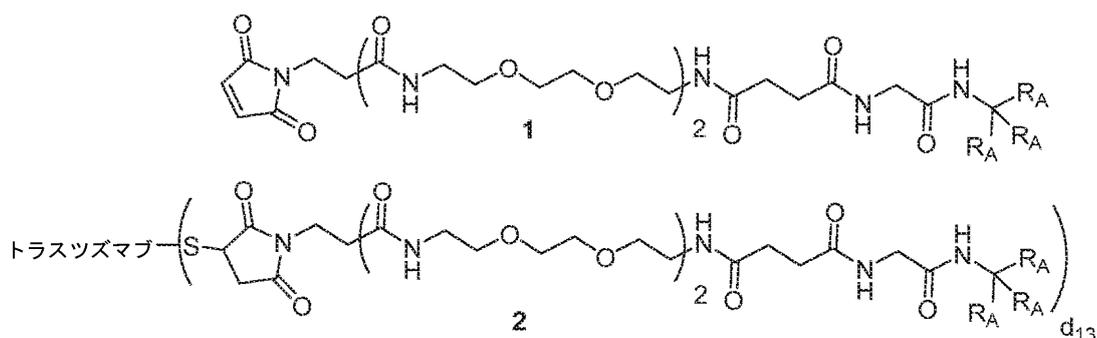
【0800】

薬物対抗体比（DAR）を、加水分解、続くRP-HPLCによって決定した。抗体-薬物コンジュゲートを完全な塩基性加水分解に供し、放出されたAF-HPAを、Shimadzu LC-20AD上でRP-HPLCによって分析した。計算された遊離薬物濃度を、ADC抗体含有量に正規化してDARを決定した。

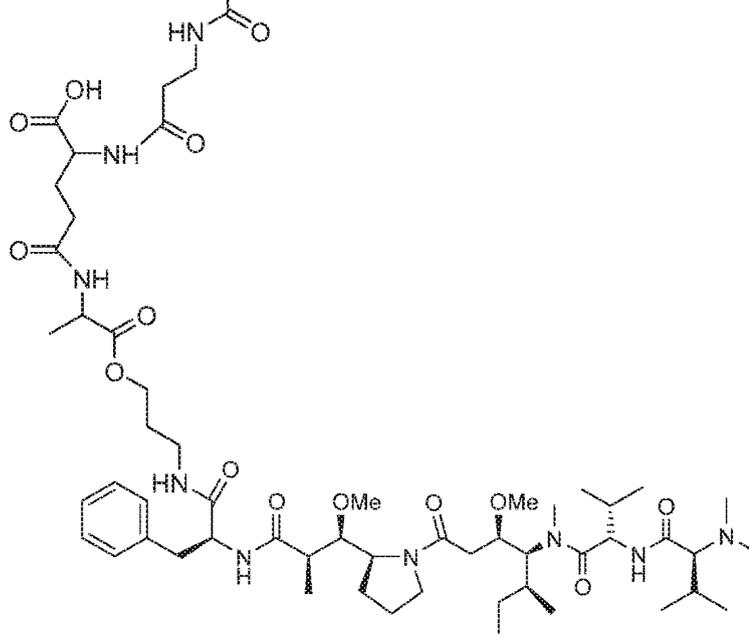
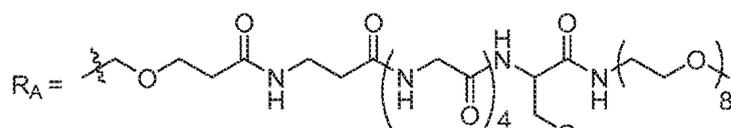
【0801】

実施例1：確率的トラスツズマブコンジュゲート2の合成（DAR 13.3）

40



10



20

30

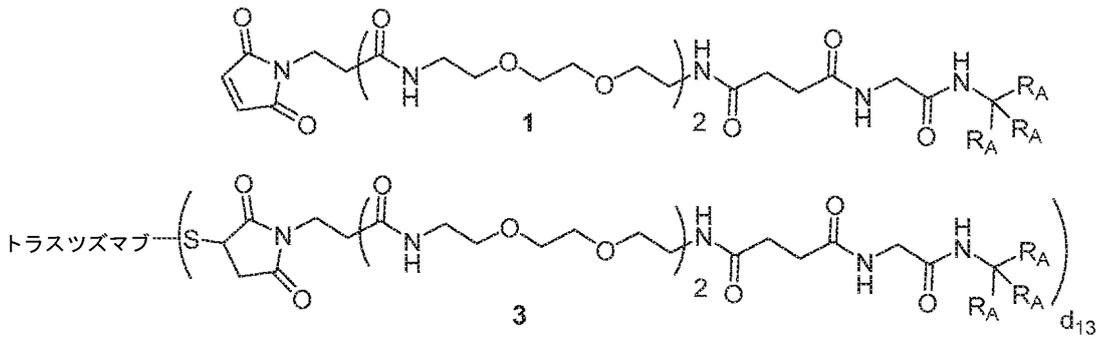
TEAA 緩衝液 (50 mM、1 mM EDTA、pH 7、3.04 mL) 中のトラスツズマブ (23 mg、0.156  $\mu$ mol) の溶液に、TCEP (0.100 mg、0.349  $\mu$ mol) の溶液を添加し、結果として生じた混合物を室温で1時間インキュベートした。反応混合物をTEAA 緩衝液 (0.29 mL) で希釈した。次いで、反応混合物を激しく攪拌しながら、1.0 mL のTEAA 緩衝液中に溶解したスクフォールド1 (9.1 mg、1.40  $\mu$ mol、US 15/819, 650に記載されるように調製) の溶液を徐々に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。システイン (0.95 mg、7.84  $\mu$ mol) を添加し、反応混合物を30分間攪拌した。粗生成物をWCXによって精製して、コンジュゲート2 (11.8 mg、51%の収率) を得た。精製されたコンジュゲートは、加水分解、続くRP-HPLCによって決定される場合に、13.3の薬物対トラスツズマブ比を有した。

40

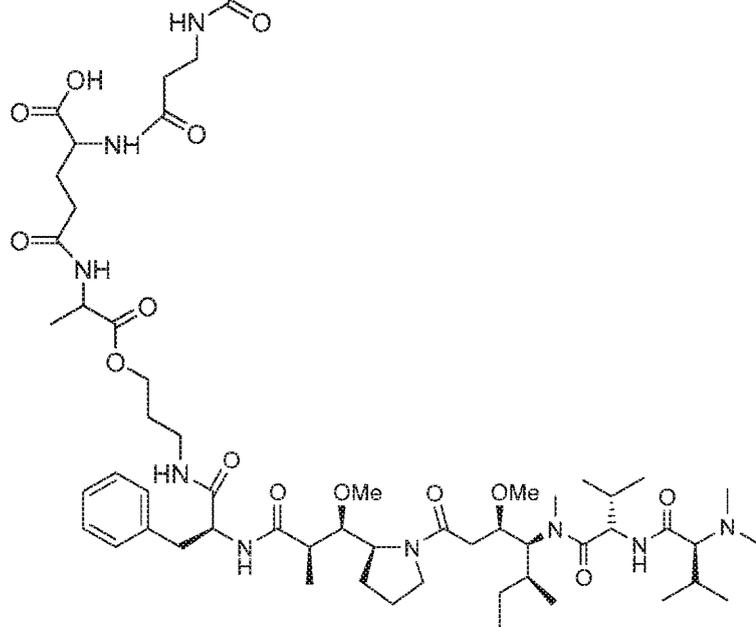
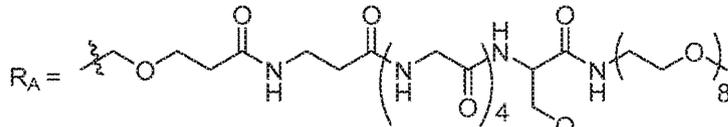
#### 【0802】

実施例 2：確率的トラスツズマブコンジュゲート3の合成 (DAR 6.4)

50



10



40

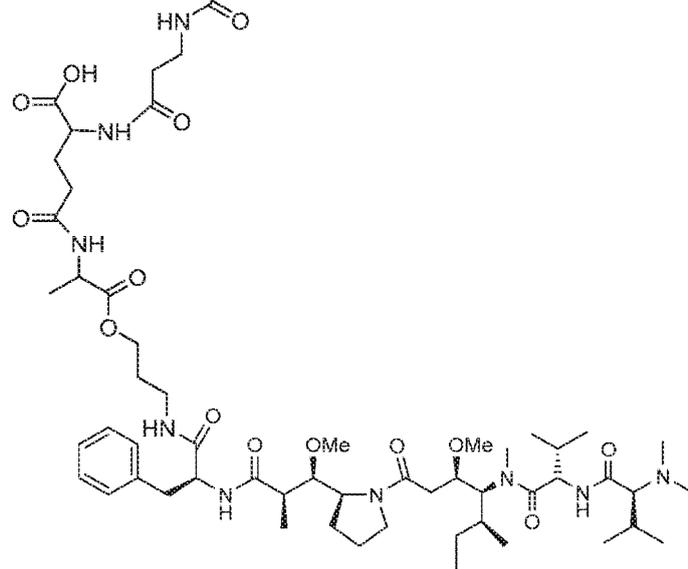
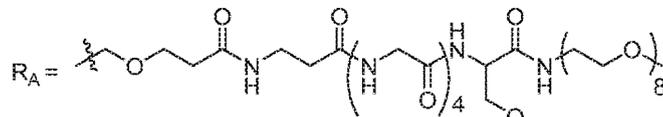
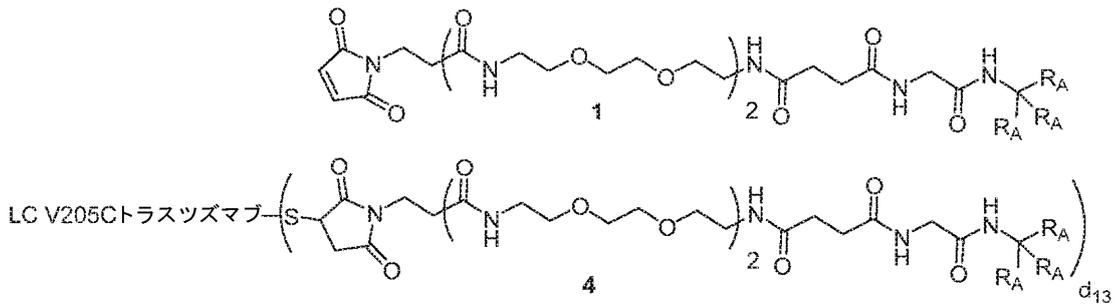
TEAA 緩衝液 (50 mM、1 mM EDTA、pH 7、0.831 mL) 中のトラスツズマブ (40 mg、0.275  $\mu$ mol) の溶液に、TCEP-HCl (0.118 mg、0.413  $\mu$ mol) の溶液を添加した。DMA 中のスカフォールド 1 (10.7 mg/mL、1.65 mM、US 15/819, 650 に記載されるように調製) の溶液を添加し、結果として生じた混合物を室温で 1 時間インキュベートした。L-システイン (16 mg/mL、132 mM) を添加し、反応混合物を 30 分間攪拌した。粗反応混合物を HIC クロマトグラフィーによって精製して、コンジュゲート 3 (6.7 mg、11% の収率) を得た。精製されたコンジュゲートは、加水分解、続く RP-HPLC によって決定される場合に、6.4 の薬物対トラスツズマブ比を有した。

40

【0803】

実施例 3：システイン操作トラスツズマブコンジュゲート 4 の合成 (DAR 6.6)

50



コンジュゲーション緩衝液 (25 mM HEPES、25 mM NaCl、1 mM EDTA、pH 8、5.84 mL、5.14 mg/mL) 中のシステイン操作軽鎖トラスツズマブ L205C (30 mg、0.21  $\mu$ mol) の溶液に、TCEP-HCl (0.573 mg、2.1  $\mu$ mol) の溶液を添加し、結果として生じた混合物を 37 で 4 時間振盪させた。反応緩衝液 (8.71 mg/mL、50 mM) 中に溶解したデヒドロアスコルビン酸 (dHAA) を添加することによって、鎖間ジスルフィドを再び酸化させ、混合物を室温で 2 時間回転させた。DMSO 中のスカフォールド 1 (6.4 mg/mL、1 mM、US 15/819, 650 に記載されるように調製) の溶液を添加し、結果として生じた混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物の pH を 1 M 酢酸で約 5.1 に調節し、粗生成物を HPLC によって精製して、コンジュゲート 4 (5.9 mg、12% の収率) を得た。精製されたコンジュゲートは、加水分解、続く RP-HPLC によって決定される場合に、6.6 の薬物対トラスツズマブ比を有した。

#### 【0804】

実施例 4：PBRM-薬物コンジュゲートについての細胞生存度アッセイ。  
 コンジュゲートを、CellTiter-Glo (登録商標) (Promega Corp) を使用して、インピトロで腫瘍細胞株中のそれらの抗増殖特性について評価した。SKBR3、細胞 (HER2 発現細胞)、JIMT-1 細胞 (HER2 中発現レベル細胞) を、黒壁 96 ウェルプレート中 1 ウェル当たり 5,000 個の細胞の密度でプレティングし、5% CO<sub>2</sub> の加湿雰囲気下で 37 において一晩接着させ、プレティングした。CellTiter-Glo (登録商標) 試薬を室温でウェルに添加し、発光シグナルを、SpectraMax M5 プレートリーダー (Molecular Device

10

20

30

40

50

s) を使用して 10 分後に測定した。用量応答曲線を、Graphpad Prism ソフトウェアを使用して作製した。IC<sub>50</sub> 値を 4 パラメータ曲線フィッティングから決定した。

【0805】

表 I は、PBRM - 薬物コンジュゲート：コンジュゲート 2、コンジュゲート 3、およびコンジュゲート 4 の抗増殖特性についての例示的な結果を示す。

【0806】

(表 I)

| コンジュゲート<br>番号 | SKBR3<br>IC <sub>50</sub><br>(nmol/L) | JIMT-1<br>IC <sub>50</sub><br>(nmol/L) |
|---------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| 2             | 0.09                                  | 1.3                                    |
| 3             | 0.09                                  | 0.98                                   |
| 4             | 0.10                                  | 0.95                                   |

10

【0807】

表 I に示されるように、PBRM - 薬物コンジュゲートは、試験された細胞株において活性を示す。

【0808】

実施例 5：PBRM - 薬物コンジュゲートの投与に対する腫瘍成長応答。

雌性 CB - 17 SCID マウスに JIMT 1 細胞を皮下接種した（各群について n = 10）。マウスを、腫瘍埋め込みの 12 日後に等しい平均腫瘍体積の群に無作為化した。試験化合物またはビヒクルを、1 日目に単回用量として IV 投与した。腫瘍サイズを、デジタルキャリパーを使用して図 1 に示される時点で測定した。腫瘍体積を計算し、腫瘍成長の遅延を決定するために使用した。腫瘍が 1000 mm<sup>3</sup> のサイズに達したときに、マウスを殺した。腫瘍体積を各群について平均値 ± SEM として報告する。

20

【0809】

図 1 は、1 日目に単回用量として、ビヒクルおよびトラスツズマブ - 薬物コンジュゲート、コンジュゲート 2、実施例 1；コンジュゲート 3、実施例 2；およびコンジュゲート 4、実施例 3（各々、ペイロードで 0.066 mg / kg）を（腫瘍埋め込みの 12 日後に）IV 投与した後の、JIMT - 1 細胞が皮下接種されたマウス（各群について n = 10）における腫瘍応答についての結果を示す。結果は、0.066 mg / kg で 130 日目に、コンジュゲート 2 が、2 つの部分応答、8 つの完全応答、および 2 つの無腫瘍生存体をもたらし、コンジュゲート 3 が、10 個の完全応答および 6 つの無腫瘍生存体をもたらし、コンジュゲート 4 が、10 個の完全応答をもたらしたことを示す。

30

【0810】

実施例 6 . PBRM - ポリマー薬物コンジュゲートの投与後のマウス曝露

雌性 CB - 17 SCID マウスに JIMT 1 細胞を皮下接種した（各群について n = 10）。マウスを、腫瘍埋め込みの 12 日後に等しい平均腫瘍体積の群に無作為化した。マウスにビヒクル（n = 3）、または PBRM - ポリマー - 薬物コンジュゲート（n = 6）、コンジュゲート 2、実施例 1；コンジュゲート 3、実施例 2；およびコンジュゲート 4、実施例 3（各々、ペイロードで 0.199 mg / kg）を静脈注射した。血漿を投与後 10 分、24 時間、96 時間、168 時間、および 336 時間の時点で採取した。1 日目の投与の前、ならびに 1、7、および 14 日目に、体重を測定した。すべての動物を死亡率または罹患率について 14 日の期間にわたって観察した。

40

【0811】

コンジュゲートされた AF - HPA 濃度を、LC - MS / MS 分析によって決定した。図 2 は、コンジュゲート 2、コンジュゲート 3、およびコンジュゲート 4 についての曝露データを示す。結果は、コンジュゲート 4 がコンジュゲートされた AF - HPA の最も高い

50

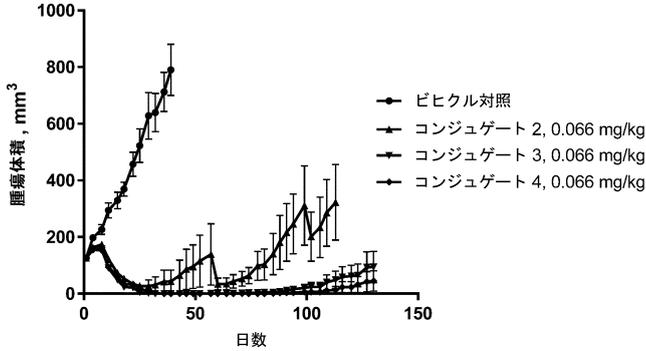
曝露をもたらしたことを示す。

【 0 8 1 2 】

本明細書で引用された、例えば、非特許文献、特許出願、および特許を含むすべての刊行物は、すべての目的で参照により本明細書に組み込まれる。本発明は、その精神または本質的特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化され得る。したがって、前述の態様は、本明細書に記載される本発明に対する制限ではなく例示と、すべての点において見なされるべきである。したがって、本発明の範囲は、前述の説明ではなく添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の均等の意味および範囲内にあるすべての変更が、その中に包含されるよう意図される。

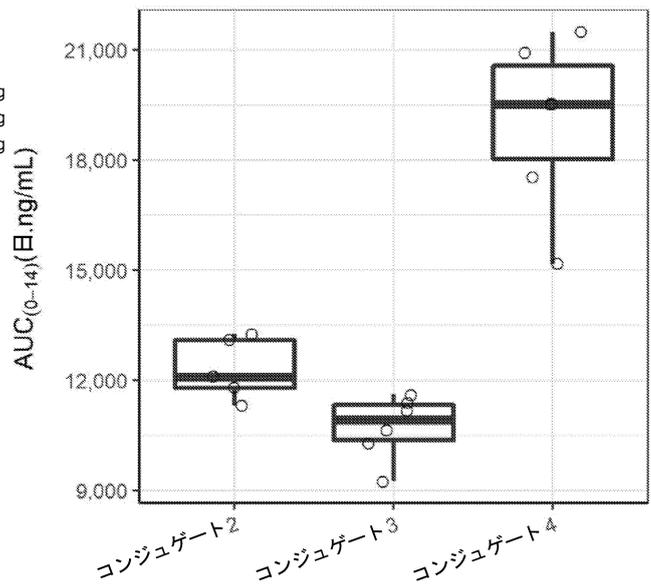
【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】

コンジュゲートされたAF-HPA



10

20

30

40

50

【 手続補正書 】

【 提出日 】 令和 3 年 6 月 29 日 ( 2 0 2 1 . 6 . 2 9 )

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 配列表

【 補正方法 】 追加

【 補正の内容 】

【 配列表 】

202251340000001.app

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2019/058586

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. A61K47/68 A61P35/00<br>ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                     |                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                     |                                                                  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                     |                                                                  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                     |                                                                  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                     |                                                                  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                     |                                                                  |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                  | Relevant to claim No.                                            |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2018/098269 A2 (MERSANA THERAPEUTICS INC [US]) 31 May 2018 (2018-05-31) cited in the application | 1-4,<br>6-16,<br>18-48                                           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | paragraphs [0072], [0110], [0493] - [0497], [0639], [0670], [0698] examples claims                  | 5,17                                                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 2016/040856 A2 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 17 March 2016 (2016-03-17)           | 1-5,16,<br>17,24,<br>26-29,<br>33,47,48                          |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | paragraphs [0029], [0293], [0512] - [0413]                                                          | 5,17                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -----<br>-/--                                                                                       |                                                                  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |                                                                  |
| * Special categories of cited documents :<br>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>*E* earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>*&* document member of the same patent family |                                                                                                     |                                                                  |
| Date of the actual completion of the international search<br>31 January 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                     | Date of mailing of the international search report<br>10/02/2020 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                     | Authorized officer<br>Villard, Anne-Laure                        |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2019/058586

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | <p>BEN-QUAN SHEN ET AL: "Conjugation site modulates the in vivo stability and therapeutic activity of antibody-drug conjugates",<br/>           NATURE BIOTECHNOLOGY,<br/>           vol. 30, no. 2,<br/>           22 January 2012 (2012-01-22), pages<br/>           184-189, XP055417838,<br/>           New York<br/>           ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.2108<br/>           abstract<br/>           figure 1<br/>           page 187, right-hand column, paragraph 1<br/>           -----</p> | 5,17                  |

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/058586

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2018098269 A2                       | 31-05-2018       | AU 2017363246 A1        | 16-05-2019       |
|                                        |                  | BR 112019008854 A2      | 09-07-2019       |
|                                        |                  | CA 3041559 A1           | 31-05-2018       |
|                                        |                  | CN 110234357 A          | 13-09-2019       |
|                                        |                  | EP 3544635 A2           | 02-10-2019       |
|                                        |                  | KR 20190087535 A        | 24-07-2019       |
|                                        |                  | TW 201827082 A          | 01-08-2018       |
|                                        |                  | US 2018154018 A1        | 07-06-2018       |
|                                        |                  | WO 2018098269 A2        | 31-05-2018       |
|                                        |                  | -----                   | -----            |
| WO 2016040856 A2                       | 17-03-2016       | AR 101844 A1            | 18-01-2017       |
|                                        |                  | AU 2015314826 A1        | 02-03-2017       |
|                                        |                  | BR 112017003236 A2      | 28-11-2017       |
|                                        |                  | CA 2957354 A1           | 17-03-2016       |
|                                        |                  | CN 107108724 A          | 29-08-2017       |
|                                        |                  | EP 3191521 A2           | 19-07-2017       |
|                                        |                  | EP 3388449 A2           | 17-10-2018       |
|                                        |                  | JP 2017531620 A         | 26-10-2017       |
|                                        |                  | KR 20170052600 A        | 12-05-2017       |
|                                        |                  | RU 2017107502 A         | 12-10-2018       |
|                                        |                  | SG 11201701128Y A       | 30-03-2017       |
|                                        |                  | TW 201625688 A          | 16-07-2016       |
|                                        |                  | US 2016130358 A1        | 12-05-2016       |
|                                        |                  | US 2020017601 A1        | 16-01-2020       |
|                                        |                  | WO 2016040856 A2        | 17-03-2016       |
|                                        |                  | ZA 201700944 B          | 26-06-2019       |
| -----                                  | -----            | -----                   | -----            |

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

| (51)国際特許分類               | F I                 | テーマコード (参考) |
|--------------------------|---------------------|-------------|
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |             |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 L    |             |
| C 0 7 K 16/00 (2006.01)  | C 0 7 K 16/00       |             |

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K  
G,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,N  
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

## 1 . P L U R O N I C

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 トーダー ドリン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ケンブリッジ ストリート 1 6  
9 9 アpartment 3 2

(72)発明者 キャットコット カリー

アメリカ合衆国 0 2 1 1 4 マサチューセッツ州 ボストン ハンコック ストリート 4 7 # 1

(72)発明者 ローウィンガー ティモシー ビー .

アメリカ合衆国 0 1 7 4 1 マサチューセッツ州 カーライル スクール ストリート 3 5 2

F ターム (参考) 4C076 AA95 CC41 EE59 FF70

4C084 AA03 AA07 BA01 BA08 BA16 NA13 NA14 ZB26 ZC41

4C085 AA21 BB01 DD51 EE01

4H045 AA11 BA57 BA72 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26